

Endring av livskvalitet, atferdsvansker og nevrokognisjon etter adenotonsillektomi hos barn med av obstruktiv søvnapnè

Nina Berger



Litteraturstudie av Nina Berger
Veileder Dr. med. Harriet Akre

UNIVERSITETET I OSLO

Høst 2014

Undersøkelse av utfallet for livskvalitet, atferdsvansker og nevrokognisjon hos barn med obstruktiv søvnapnè, utredet med spørreskjema og PSG etter adenotonsillektomi.

© Nina Berger

År: 2014

Tittel: Endring av livskvalitet, atferdsvansker og nevrokognisjon etter
adenotonsillektomi hos barn med av obstruktiv søvnapnè.

Forfatter: Nina Berger

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Background

Obstructive sleep apnea (OSA), compromise the respiratory system during sleep. The changes involved may contribute to a negative impact on quality of life, the ability to learn, behave and being in a stable psychological state. In this respect, OSA has been found to mimic neurocognitive behavioural disorders. OSA can among physical disturbances cause cardiovascular complications, growth retardation and contributes to the metabolic syndrome. Its main aetiology in children is adenotonsillar hyperplasia, being adenotonsillectomy, the preferred treatment option. However studies in the recent years have shown that the procedure does not always have the expected effect. This raises the question to whether questionnaires could elevate the level of precision in diagnosing OSA with respect to psychological changes.

Method

This project is an up-to date review on OSA in children and how it is related to quality of life, behavioural and emotional difficulties and neurocognitive changes. The purpose is to investigate whether adenotonsillectomy (AT) can improve the given psychological changes due to OSA and to what degree, by using polysomnography (PSG) and different questionnaires. There are also questioned whether children who have a mild form of OSA exhibit a better quality of life and if these children can profit from other forms of treatment than AT.

Results

The results shows large improvements in quality of life after AT, specifically in the areas of «sleep disturbance», «caregiver concerns» and «physical symptoms» which seems bee long lasting. Children with a mild form of OSA who is assigned to medical follow up seems to have the same significant improvement in the long term as children referred to the AT. There were 37 % who had behavioural problems; the most prominent were aggression, atypism (a tendency to odd and immature behaviour), depression, hyperactivity and somatisation. The strongest improvement where shown for depression, but in a moderate degree. Atypism were the only long-standing factor which did not improve. There are also shown a significant higher positive outcome after AT for restlessness, impulsivity and hyperactivity. There were not shown any significantly improvements in attention and executive functions. Afro-Americans do have a more serious degree of OSA and a lesser degree of positive outcome after AT. The apnoè-hypopnoè index value (AHI/AI) after AT was normalized in 71-92 % of the children. There were not found any correlation between the apnoè-hypopnoè index /respiratory-distress index (AHI/RDI) and the questionnaire scores.

Conclusion

Adenotonsillectomy leads to significant improvements in quality of sleep, quality of life and depressive symptoms. The result seems to be longstanding. No improvements are shown for attention and executive functions. The results of behavioural difficulties vary in between the different studies. The effect size is not measurable as there are too few controlled randomized trials to compare with. AHI does not correlate with subjective findings on different questionnaires and therefore it seems that AHI should not be used as a marker for the degree of OSA with respect to the change in psychological difficulties after AT. But it could be the other way around that the questionnaires are deficient. With this premises, the postoperative result might be independent of the preoperative degree of OSA, which in turn leads to the conclusion that the degree of OSA might not be related to the degree of reduction in quality of life. There should be recommended to adjust for different factors that contribute to the pathology while comparing subjective and objective measurements. The psychological difficulties in children could be secondary to OSA, and if the risk of OSA is elevated by use of questionnaires, these children should undergo PSG diagnostics for OSA. Children with mild OSA could probably be included in a watchful waiting treatment.

Forord

Interessen for emnet OSA fikk en gryende start da jeg har barn som ble adenotonsillektomert på indikasjonen søvnapnè. Utredningen var klinisk rettet med anamnese av oss som foreldre, hvilket jeg oppfattet som et noe tynt grunnlag. Interessen økte med økt kunnskap i emnet etter ØNH-undervisning i 7 semester.

Denne oppgaven er ment å sammenfatte kunnskap om OSAs påvirkning først og fremst på psykologiske forhold hos barn, samt å gi lærdom som kan tas med ut videre ut i klinikken, Den skal øke allmennlegens årvåkenhet overfor OSA hos barn som kommer med spørsmål om depresjon, uro og atferdsforstyrrelser med lærevansker. Kan symptomene være sekundære til et søvnpatologisk fenomen? Kan OSA 18- questionnaire gi utdypende informasjon for henvisning?

Takk rettes til Dr. med. Harriet Akre for konstruktiv kritikk, konkrete råd og motivasjon under skriveprosessen.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Metoder	2
3	Bakgrunn OSA hos barn	3
3.1	Definisjon	3
3.2	Forekomst	3
3.3	Symptomer hos barn	3
4	Risikofaktorer for utvikling av OSA	4
4.1	Normalt søvnmønster	4
4.2	Respirasjon under søvn og endring ved apnè	4
4.3	Patofysiologi.....	4
4.3.1	Anatomiske faktorer	4
4.3.2	Fysiologiske faktorer.....	5
4.4	Komplikasjoner av OSA.....	6
4.4.1	Atferdsvansker og nevrokognitiv sykелighet.....	6
4.4.2	Kardiovaskulære komplikasjoner.....	7
4.4.3	Insulinresistens og metabolsk syndrom.....	7
4.4.4	Veksthemning inkludert failure to thrive	7
4.4.5	Enurese	8
4.4.6	Dentoalveolær utvikling	8
4.5	Utredning	8
4.5.1	PSG.....	8
4.5.2	Klinisk undersøkelse og observasjon	8
4.5.3	Validerte spørreskjemaer.....	9
4.6	Behandling	9
5	Resultat.....	10
	Resultater for sammenhengen mellom OSA og livskvalitet, atferdsvansker, emosjonelle forstyrrelser samt nevrokognitive utfall etter adenotonsillektomi.	10
5.1	Livskvalitet	12
5.2	Atferdsvansker.....	12
5.3	Emosjonelle vansker; <i>depresjon</i>	13
5.4	Nevrokognitiv funksjon; <i>eksekutive funksjoner</i>	13
5.5	Objektive PSG-funn; reduksjon av OSA basert på AHI	14

5.6	Korrelasjonen mellom AHI og livskvalitet, atferd og nevrokognisjon målt ved subjektive utredningsverktøy som OSA 18 questionnaire.	14
6	Diskusjon.....	15
6.1	Studiepopulasjon	15
6.2	Livskvalitet	15
6.2.1	Langtidseffekter etter adenotonsillektomi for livskvalitet	16
6.3	Atferdsvansker og emosjonelle vansker	16
6.4	Nevrokognitive funksjonsforstyrrelser	17
6.5	Langtidseffekter etter adenotonsillektomi for atferdsvansker, emosjonelle- og nevrokognitive forstyrrelser	17
6.6	Korrelasjon mellom PSG og utredningsverktøy for psykologisk testing	18
6.7	Problem: kritisk vurdering av metoder brukt i studiene	19
7	Konklusjon	20
	Litteraturliste	21
	Vedlegg 1.	26

Forkortelser og ordforklaringer

SDB: sleep disordered breathing

OSA: obstructive sleep apnè

RERA: respiratory effort-related arousal

Pric: mekanisk lukketrykk; trykket som medfører sammenfall av øvre luftveier.

AHI: apnè-hypopnè-indeks

AI: apnè-indeks

RDI: respiratory distress-index

BSI: global measure of behaviour

QOL: livskvalitet (quality of life)

CBCL: Standarized assessment of child behaviour, the child behaviour checklist

OSA-18: Obstructive Sleep-Apnoea 18 assessment tool

CHQ: Child Health Questionnaire

BASC: Behaviour assessment system for children

CPRS-R: Connors`Parenting Rating Scale-Revised

TRF: Teacher Report Form

CDI: Children`s Depression Inventory

PSG: polysomnografi

AT: adenotonsillektomi

RJA: revmatoid juvenil artritt

AASM: American Academy of Sleep Medicine

ØNH: øre nese hals

EEG: elektroencefalogram

EOG: electrooculografi

EKG: ekko kardiogram

M.I.N.I: «mini psykologisk neuropsykologisk intervju»

1 Innledning

I 1892 beskrev Sir William Osler obstruktivt søvnapnè syndrom, OSA slik:

«Chronic enlargement of tonsillar tissue is an affection of great importance, and may influence in an extraordinary way the mental and bodily development of children..... At night the child's sleep is greatly disturbed; the respirations are loud and snorting, and there are sometimes prolonged pauses followed by deep noisy respirations. The child may wake up in paroxysm of shortness of breath» (1).

Det eksisterer et spekter av respirasjonsforstyrrelser under søvn fra snorking til OSA uten klare grenser imellom som kalles for sleep disordered breathing (SDB). OSA defineres som stopp eller delvis stopp i luftstrøm på grunn av forsnevring eller kollaps i øvre luftveier under søvn (2). Dette medfører endringer i gassutveksling med forsert inspirasjon og flere mikro-oppvåkninger, men mer vanlig hos barn er obstruktiv hypoventilering der luftveien delvis er obstruert i opptil flere timer (1).

Adenotonsillær hypertrofi anses også i dag for å være hovedårsaken til OSA hos barn, slik at gullstandard for behandling er adenotonsillektomi (AT). Indikasjonen for AT er enten residiverende infeksjon eller hypertrofi av tonsillene/adenoide vegetasjoner (3), men studier de senere årene antyder at den kirurgiske behandlingen ikke alltid har vist forventet effekt (4). Årsaken til sammenfallet i de øvre luftveiene er sammensatt av interaksjoner mellom lokale inflammatoriske prosesser i luftveiene som aktiverer lymfoid proliferasjon, og reduksjon av reflekser som beskytter, søvnstadienivå, sentral ventilatorisk kontroll, infeksjon samt strukturelle og anatomiske faktorer. Konsekvensene kan komme til uttrykk i form av atferdsvansker, nevrokognitiv sykелighet og redusert livskvalitet, systemisk hypertensjon som leder til kardiovaskulære komplikasjoner, insulinresistens og metabolsk syndrom, veksthemning inkludert failure to thrive, enurese og endring i dentoalveolær utvikling (5).

Det er gjort flere studier som assosierer søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser til både livskvalitet og atferdsrelaterte- og kognitive nevrologiske utfall (6), (7), (8), (9), (10). Ved utredning av OSA benyttes ulike diagnostiske verktøy blant dem OSA 18-questionnaire som inneholder et skåring system for å detektere informasjonen i 5 hovedkategorier; «sleep disturbance, physical suffering, emotional distress og daytime problems». Disse anses å være sentrale hovedelementer i livskvalitet, og poengsetting av underkategoriene gir derfor en definisjon på graden av livskvalitet (11). Til utredning av atferdsvansker benyttes oftest «Behavioural assessment system for children» (BASC), hvor atferdsvansker defineres som «aggresjon, atypisk atferd (tendens til umoden, merkelig oppførsel), angst, depresjon, hyperaktivitet, tilbaketrukkethet og somatisering (tendens til å være overfølsom for små fysiske problemer og ubehag)» (12). Nevrokognisjon kan undersøkes vha. ulike verktøy, (se vedlegg 1), og omfatter eksekutive funksjoner som oppmerksomhet-, planlegging- og utføringsevne. Fordi OSA har stor innflytelse på livskvalitet og nevrokognitive vansker i tillegg til og mimikere psykiske lidelser og atferdsvansker, er korrekt diagnose og behandling en fremtidig investering i barnets fysiske og psykiske helse. Det er vist at barn med OSA har flere legebesøk enn andre barn (13). PSG er gullstandard for utredning, men det er delte meninger i ulike miljøer (14), (15, 16). Metoden er også tidkrevende, har feilkilder, er kostbar og ikke tilgjengelig for alle. Det er derfor viktig for den enkelte lege å få kunnskap om at det finnes andre validerte verktøy både med tanke på utredning i tillegg til PSG, men også som et mulig screeningverktøy for om mulig å kunne identifisere barn som for eksempel har en depressiv lidelse sekundær til OSA.

Denne oppgaven tar med bakgrunn i overnevnte sikte på å undersøke om det eksisterer bedring i livskvalitet, atferdsvansker, emosjonelle problemer og nevrokognitive funksjonsforstyrrelser hos friske barn med OSA etter AT, og om eventuell bedring er relatert til alvorlighetsgraden av OSA. Det stilles også spørsmål til om barn med mild OSA har bedre livskvalitet enn barn med OSA og om barn med mild OSA kan ha nytte av annen behandling enn barn med alvorlig OSA.

2 Metoder

Søkestrategien inneholdt nøkkelord som; pediatric obstructive sleep apnea syndrome, pediatric sleep disordered breathing, quality of life, child behaviour, neurocognition, executive functions, adenotonsillectomy, and pediatric polysomnography, randomized trial.

Det ble for det meste gjort søk i PubMed. Det er også gjort søk i «Up to date» og Norsk elektronisk legehåndbok, «NEL». Nye relevante artikler ble funnet ut fra referanselistene på nett og fra studier som jeg fikk i forbindelse med en pågående studie ved Oslo Universitetssykehus. Nye søkeord ble også benyttet etter hvilket tema eller sammenheng som ble undersøkt underveis. Studiene er lastet ned og sortert i EndNote X7 samt lagret i fulltekst på pc. Definisjon og kort forklaring på ulike spørreskjema som er benyttet i de forskjellige studiene finnes som *vedlegg 1*.

I utgangspunktet var det ønskelig å inkludere studier som benytter PSG og OSA-18 questionnaire i utredningen av OSA for å få et smalere og mest mulig enhetlig og valid resultat. Men, fordi kvaliteten på disse studiene var begrenset som oftest på grunn av få deltakere valgte jeg også å inkludere studier som benyttet seg av andre validerte utredningsverktøy som BASC. BASC er som nevnt innledningsvis et verktøy for diagnostisering av atferd. Dette gav også et bredere grunnlag for vurdering av livskvalitet da atferdsvansker og endring i nevrokognisjon kan medføre redusert livskvalitet.

Fordi jeg ønsket å vurdere effektstørrelsen for i hvilken grad AT har på bedring i utfallet, var det ønskelig å finne randomiserte kontrollerte studier (RCT). Da det tidligere er gjort mange ulike studier, men ingen RCT valgte jeg å benytte søk fra 2000 til 2014 i den hensikt å finne resultater fra randomiserte studier med kontrollgruppe. Det ble dessverre bare funnet 3 studier som har kontrollgruppe og en RCT studie. Det ble derfor en bred avgrensning på søket.

Det ble valgt ut 20 studier for bruk i resultatet, hvorav 10 ble inkludert. Selv om de gjenværende ble ekskludert, er flere av blitt brukt for å understøtte resultatet. Blant de 10 inkluderte, var 7 av dem enkeltstående studier og en oppsummeringsartikkel. Det ble valgt ut 2 metaanalyser hvor den ene inneholder 7 studier (369 barn) og den andre 9 studier (379 barn). For å få oversikt, og som kvalitetssikring på utvalgte studier lagde jeg en tabell som viser kvalitetsvurderingen av kildeartiklene, se *resultat s. 10*. Inkludert i kravet til kvalitet er bruk av PSG for diagnostisering, og oppfølging, om studien er randomisert og har kontrollgruppe (3 studier), om den er prospektiv, og at antallet fullførte studiedeltakere er høyest mulig. I tillegg er det viktig at studiene benytter validerte diagnostiseringsverktøy.

3 Bakgrunn OSA hos barn

3.1 Definisjon

OSAS defineres som stopp i luftstrøm på grunn av forsnevring eller kollaps i øvre luftveier under søvn med forsert inspirasjon og som følge av dette, pustestans (2).

De diagnostiske kriterier kjennetegnes ved at en respiratorisk forstyrrelse, avhengig av hendelsens forløp, plasserer seg innen en av følgende tre kategorier; enten apnè, hypopnè eller respiratory effort-related arousal (RERA). Disse hendelsene registreres ved polysomnografi (PSG), og rapporteres som antall hendelser per time: apnè-hypopnè indeks (AHI-indeks) (17). Apnè hos barn defineres som > 90 % reduksjon i luftstrøm, med varighet > 90 % av den tiden det tar å fullføre to ventilatoriske sykluser. Apneen kan være obstruktiv eller sentral. Ved sentral apnè foreligger pustestans med fravær av forøk på å ventilere. Dette ses ved opphør av bevegelse av bryst og mage i PSG kurven. Ved obstruktiv apnè derimot ses anstrengte forsøk på å ventilere gjennom hele perioden hvor luftstrømmen er nedsatt. Ved hypopnè er det ≥ 30 % reduksjon i luftstrømmen som varer over 90 % av tiden det tar å fullføre to ventilatoriske sykluser. Reduksjon i luftstrømmen er i tillegg forbundet med oppvåkning (arousal) eller ≥ 3 % senkning i oksygenmetning (17), (2). RERA er definert som en hendelse der det observeres økt anstrengelse ved ventilasjon med varighet av to ventilatoriske sykluser med samtidig oppvåkning, snorking og avflatning av nasalt luftstrømsutslag som uttrykk for økt respiratorisk arbeid. I tillegg ses økning i endetidal PCO_2 (2). Obstruktiv hypoventilasjon forekommer når det endetidale eller transkutane CO_2 trykket overstiger 50 mm Hg > 25 % av total tid i søvn.

3.2 Forekomst

OSA forekommer hos 1-5 % av barn (18), (19), (5). Høyest forekomst oppstår mellom 2 og 5 år, da det er i denne perioden at den relative størrelsen på tonsillene, adenoidene og øvre luftveier har en struktur som er på sitt mest kritiske med tanke på obstruksjon av luftstrømmen (20).

3.3 Symptomer hos barn

Sir William Osler beskrev det klassiske bildet av hvordan foreldre opplever barnet sitt med OSA, men hos mange barn kan symptomene være umerkelige og vanskelige og forstå for foreldre, slik at de i mange tilfeller oppdages etter lengre tid eller at de ikke oppdages i det hele tatt. Når konsekvensene ikke settes i sammenheng med symptomene vil resultatet bli behandlingssvikt, hvilket kan medføre både fysiske og psykiske komplikasjoner for barnet av større eller mindre alvorlighetsgrad (18).

Symptomene hos barn og voksne utarter seg forskjellig. De mest fremtredende objektive symptomer hos barn er; snorking, det vil si at barnet strever med å puste inn under søvn, paradoks bevegelse av bryst og mage, observerte pustepauser, urolig søvn, varme og svette under søvn, uvanlige sovestillinger, for eksempel hodet og overkropp i en bakoverbøyd stilling og enurese. Subjektive somatiske symptomer gir seg til kjenne som hodepine og tørr munn om morgenen samt økt reaksjonstid. Psykologiske symptomer kommer til uttrykk gjennom utadvendt symptomatologi der blant annet atferdsvansker som redusert konsentrasjon, hyperaktivitet, aggresjon, atypisk atferd, oppmerksomhetssvikt og redusert evne til å planlegge og å gjennomføre aktiviteter gjør seg gjeldende. Innadvendt symptomatologi observeres som uro, depresjon, angst og somatisering (6, 7, 10, 21, 22). I tillegg er det beskrevet redusert vekst inkludert failure to thrive (23).

4 Risikofaktorer for utvikling av OSA

4.1 Normalt søvnmonster

Normalt søvnmonster består av to stadier; rapid eye movement (REM) søvn og non-rapid eye movement (NREM) søvn som veksler i 4-5 søvnssykluser igjennom natten. Hver søvnssyklus varer ca. 90 minutter i løpet av natten etter 2 års alder. Etter innsovning blir søvnen stadig dypere for så å avløses av REM søvn. Det er økende andel REM søvn mot morgenen. Søvn med raske øyebevegelser kalles REM (rapid eye movement) og er drømmestadiet. REM søvn dominerer i fosterlivet og avtar med alderen. EEG viser her aktivitet forenelig med lett søvn, samtidig er det hypotoni i postural muskulatur og raske øyebevegelser. I NREM viser EEG aktivitet forenelig med økende søvndybde (24). REM søvn kan trolig ha betydning for læring, mens NREM kan ha betydning for hvile og restitusjon (25)

4.2 Respirasjon under søvn og endring ved apnè

Ventilasjonen senkes under søvn og varierer med søvnstadiene. Ved NREM reduseres respirasjonsfrekvensen slik at minuttvolumet senkes, ventilasjonen er regelmessig samtidig som den øvre luftveismotstanden øker betraktelig. Ved REM blir ventilasjonen uregelmessig med varierende respirasjonsfrekvens og tide volum, det oppstår også sentrale apneer. Det forekommer her hypotoni i muskler i øvre luftveier. Fordi tonisk aktivitet i intercostalmuskulatur opphører, øker residualvolumet med påfølgende stigning i PCO_2 . (1)

Når strukturene i den bløte gane forsnevres under søvn ved OSA, nås et intraluminalt kritisk trykk, hvor det intrathorakale trykket blir lavere enn det ekstrathorakale slik at svelget lukkes og luftstrømmen til lungene opphører (26). Det har oppstått en apnè. I løpet av apneen har metningen av i oksygen i arterieblodet sunket samtidig som CO_2 -trykket har økt. Etter gjentatte forøk på ventilasjon stimuleres farynksmuskulatur, og apneen avløses av et gisp og økning i våkenhetsgrad. Flere mekanismer kontrollerer stimuli til muskulaturen i farynks slik at den dilateres. Blant dem er neuroner i ventrale medulla som responderer på redusert O_2 -metning og økt PCO_2 , vagale stimuli som resultat av endringer i lungevolum, våkenhetsgrad som styres av søvn nivå sensitive neuronsystemer og aktivisering av refleks som konsekvens av negativt intrafaryngealt trykk. I tillegg stimuleres mukosale mekanoreseptorer. (27) (28).

4.3 Patofysiologi

4.3.1 Anatomiske faktorer

Adenotonsillær hypertrofi og farynks struktur

Endoskopi og MR undersøkelser viser at luftveiene er smalest i det tredimensjonale området hvor den bløte gane, tonsillene og adenoid vev overlapper i den retropalatale region (18). MR har fremstilt smalere lumen i farynks hos barn med OSA (29), hvilket samsvarer med funn i annen studie der volumet i den bløte gane ble funnet til å være 30 % større. Også formen har betydning da det vises at barn med OSA har en større anterior/posterior diameter enn barn som ikke har OSA (5). Det er vist at hos barn faller luftveiene sammen hovedsakelig der den bløte gane og det retroglossale området møtes, og at barn med OSA har større tendens til sammenfall enn andre barn (29). Størrelsen på adenotonsillært vev vokser i tidlig barndom og når sin maksimale størrelse ved 3-6 års alder. I tillegg har cephalometriske data vist en større andel bløtvev relativ til ansiktsskjelettet i forhold til eldre barn. Dette sammenfaller med tidspunktet hvor risikoen for å utvikle OSA er størst. Lengden på vev som potensielt kan ha betydning for sammenfall, har også betydning. Dette viser seg ved at øvre luftveier hos gutter

blir lengre ved pubertet. Det er ingen forskjell mellom jenter og gutter i prepubertal alder, men etter puberteten er det større prevalens av OSA hos gutter og menn (18). Ny forskning har vist at økning i størrelsen på dypt cervikalt lymfoid vev utenfor den waldeyerske ring kan være en faktor som i tillegg til hypertrofi av tonsillene, bidrar til å redusere luftstrømmen (30). Ved overvekt samles fettvev under tungen, i ganen og i svelget, magen trykker mot bryttet og respirasjonsorganene slik at lungevolumet blir redusert. Dette øker sannsynligheten for sammenfall av luftveiene samt unormale endringer i gassutveksling. Fordi OSA persisterer etter AT må det betyr at det finnes andre faktorer som også forårsaker patologien (29).

Kraniofaciale deformiteter

Det er flere barn med kraniofaciale deformiteter som har OSA, hvilket betyr at avvik i alle strukturer som kan gi obstruksjon i luftveiene, potensielt kan medføre OSAS. Dette kan være mer prominente concha, septumdeviasjon, smalere maxille og kortere ansiktsstruktur med retrognathia og mikrognathia (5). Også mellomørebetennelse og fortetning av sinuser kan via inflammasjon føre til innsnevret lumen (5). Munnputing kan være en følge av OSA, men det kan også føre til smalere og høyere ganekurvatur, smalere maxille, retrognathia og en reduksjon i ansiktets høyde slik at dette kan være en bivirkning av OSA (29).

Det finnes flere ulike medisinske tilstander hvor OSA er en komplikasjon på grunn av anatomiske avvik. Blant dem er barn som har Down syndrom, Prader Willi syndrom, nevromuskulære lidelser som cerebral parese eller hypotoni, mukopolysakkarid lagring sykdom, allergisk rhinitt, laryngomalasi, choanal atresi/stenose, mikrognathia, leppe/ganespalte og hypertyreoidisme (18).

4.3.2 Fysiologiske faktorer

I overgangen til innsovning, reduseres tonus i farynks dilator- og konstriktormuskulatur slik at diameteren i de øvre luftveier reduseres. Hos barn som snorker gjenopptas stabilt ventilasjonsmønster periodisk i løpet av søvnnsyklus hvilket tyder på at nevromuskulær aktivering virker slik den skal.

Mekanisk lukke trykk (Prict) skal normalt være negativt, men hos barn med OSA er det vist at dette er høyere (mindre negativt). Det betyr altså at hos barn med OSA faller luftveiene raskere sammen under søvn. Samtidig er det vist at barn med OSA har større tendens til sammenfall av luftveiene i våken tilstand (5), (29). Dette indikerer at det må eksistere en mindre effektiv nevromuskulær kompensasjon (29). Antagelsen støttes av EMG-undersøkelse der genioglossusmuskulatur (EMGgg) ved innsovning viser en forminskning i EMGgg hos barn med OSA i forhold til normale kontroller. Dette må bety at den sentrale ventilatoriske styringsmekanismen og eller nevromuskulære kompensasjonsmekanismer har reduserte stimuli i innledningen til søvnen. I det andre søvnstadiet, skjer det en økt aktivitet i genioglossus sammenfallende med refleksaktivering av mekano- og kjemosensitive reseptorer i faryns som registrerer sammenfallet. Det er vist å være et signifikant samsvar mellom EMGgg og AHI i alle søvnstadiene.

Som tidligere nevnt oppstår de fleste apneer/hypopneer i REM søvn. I dette stadiet foregår periodevis reduksjon i farynks dilatoraktivitet som viser seg å sammenfalle med apnè/hypopnè anfall. I tillegg eksisterer en generelt forminsket muskeltonus som sammen med lavere lungevolum gjør denne søvnfasen spesielt sårbar for endringer i gassutveksling. For å kunne opprettholde minuttvolumet, må de obstruktive hendelsene ofte avløses av samme periodiske stimuli til våkenhetsgrad. Normale barn har ikke behov for økt våkenhetsgrad som funksjon av økt motstand mot ventilasjonen. Disse barna responder med økt tid i inspirasjon. Økt våkenhetsgrad medfører økt aktivering av sentrale kjemoreseptorer slik at nevromuskulær

aktivering av de øvre luftveier forsterkes og dermed senker luftveismotstanden (29).

Sammenfallet av de øvre luftveiene oppheves av økt stimuli til farynksmuskulatur som respons på økning i PCO_2 . Under NREM søvn der alle fysiologiske faktorer er regelmessige, vil kjemoreseptorer gi god respons på hyperkapni med en økning i ventilasjonen. Dersom denne øker for mye, vil likevekten forskyves med kompensatorisk hyperventilasjon, reduksjon i den sentral respiratoriske mekanismen og innervasjon av farynksmuskulatur og på denne måten forårsake obstruksjon i en allerede predisponert luftvei. Likeledes viser økning i våkenhetsgrad å ha en destabiliserende effekt på ventilasjonen under søvn hos barn med OSA som forsterker den obstruktive syklus (29).

Blant andre patologiske faktorer, er påstanden om at episoder med økning i våkenhetsgrad manifesterer seg som forbigående endringer i søvnnivået fremfor oppvåkninger (1). Årsaksforklaringen ligger i at barn med OSA ikke har like briske reflekser i de øvre luftveiene som normale barn. Ettersom oppvåkning medieres av mekanoreseptorer i øvre luftveier, vil barn med OSA våkne ved en signifikant høyere inspiratorisk motstand enn kontroller, spesielt gjelder dette under REM søvn, slik at det bidrar til forlenget obstruktiv hypoventilasjon og dermed reduksjon av apnè/hypopnè frekvensen hos barn med OSA (29), (18).

Inflammasjon

Ved inflammasjon hos barn med allergisk rhinitt, astma og barn utsatt for sigarett røyking, vil det adenotonsillære vevet vokse. Det er også fremsatt en hypotese om at virale infeksjoner tidlig i livet, spesielt RSV kan modulere lymfoid vev i øvre luftveier til raskere vekst. Dette er påvist in vitro (18). Det er vist at inflammatoriske endringer i øvre luftveier fører til økt uttrykk av leukotrienreseptorer fra tonsillært vev hos barn med OSA sammenlignet med barn som har residiverende tonsillitt. Endringene støttes av at bruk av antiinflammatoriske midler (kortikosteroider og leukotrienantagonister) reduserer alvorlighetsgraden av OSA (29). Vibrasjon i øvre luftveier med derav ødem og dannelse av inflammatoriske prosesser har også vært fremsatt som en medvirkende faktor. Sist, men ikke minst kan inflammasjonen være initiert av endring i molekulære genuttrykk via promotoregionen FOXP3(5).

4.4 Komplikasjoner av OSA

4.4.1 Atferdsvansker og nevrokognitiv sykелighet

Redusert søvnkvalitet kan ha negativ innvirkning på konsentrasjon, evnen til å lære og har også vist å samsvare med nedsatt kognitiv funksjon og skoleprestasjoner (6). I tillegg er det observert langsom utvikling samt failure to thrive (18).

Flere studier har vist at OSA hos barn har stor betydning for livskvalitet (9, 31-33). Det er også påvist en større andel barn med depressive symptomer som har OSA (34). Det er vist at OSA har sterk sammenheng med ulike typer personlighetsendringer som irritabilitet, hyperaktivitet, humørsvingninger, aggressiv atferd (10) og økt søvnighet (7, 8, 22). OSA hos barn er også assosiert med redusert hukommelse, oppmerksomhetsspenn og nedsatt evne til å planlegge og å utføre oppgaver og aktiviteter (35).

Årsakssammenhengene er kompleks, og er sammensatt av en kombinasjon av påvirkninger fra miljøet samt genetisk modulerings. Som uttrykk for ulik grad av inflammatorisk respons, er det funnet forskjellig konsentrasjon av CRP-nivåer hos barn med samme alvorlighetsgrad av OSA, men som viser ulik kognitiv reduksjon (5). Det er også funnet genetiske varianter som påvirker dannelsen av frie radikaler som har betydning for forskjeller i kognitiv utfall hos barn med OSA (5).

Studier viser også at kognitive funksjonsutfall har sammenheng med vaskulær funksjon. Det ser ut til at årsaken kan skyldes endotelial dysfunksjon da den gjennomsnittlige hastigheten for cerebralt arteriestrykk ble redusert etter AT med bedring i kognisjon hos barn med mild OSA i motsetning til i kontrollgruppen (36), (37).

4.4.2 Kardiovaskulære komplikasjoner

Hypoksi, hypoksemi og endring i intrathorakalt trykk medfører autonom dysregulering. Dette leder til systemisk hypertensjon som kan medføre remodelering av hjertemuskelatur med hypertrofi. Det er funnet økte mengder av pro-BNP (markør for hjertesvikt) hos barn med OSA. Denne markøren ble redusert etter AT. Hypoksi kan føre til større vaskulær motstand i lungekretsløpet med hypertrofi av høyre ventrikel og som ytterste konsekvens, cor pulmonale. Det er vist bedring i ekkokardiografi hos barn med OSA etterfulgt av AT (18).

Det er også vist at endringene i oksygenering og trykkforhold samt gjentatte oppvåkninger medfører økt oksidativt stress slik at det oppstår en lavgradig systemisk inflammasjon med påvirkning på endotelet via frigjøring av cytokiner og økt uttrykk av adhesjonsmolekyler. Det er også funnet forhøyede nivåer av et myeloidrelatert protein 8/14 som regulerer vaskulær inflammasjon og som bidrar til det biologiske svaret på vaskulær inflammasjon hos barn med OSA (5, 18). Som respons på endotelskade frigis vaskulær endotelial vekstfaktor, VEGF. Det er påvist funn av forhøyede sirkulerende VEGF-nivåer hos barn med OSA hvilket kan ha betydning for opptak av oksygen i vevet (38).

4.4.3 Insulinresistens og metabolsk syndrom

Barn som er overvektige og har OSA har økt risiko for å utvikle metabolsk syndrom i voksen alder. Syndromet er sammensatt av insulinresistens, dyslipidemi, hypertensjon og overvekt. Det er kjent at overvekt kan føre til lavgradig systemisk inflammasjon av kronisk karakter. Hos barn vil OSA i kombinasjon med overvekt øke sannsynligheten for forstyrrelser i lipidmetabolismen og derav forsterke risiko for utvikling av insulinresistens (5, 18).

Det er vist at behandling med AT gir signifikant forbedring av lipidprofil, CRP og apolipoprotein både hos normalvektige og overvektige barn. Hos overvektige hadde behandlingen også effekt på insulinverdiene. Resultatene kan bety at OSA i seg selv har en patogen innvirkning på systemisk inflammasjon og lipidmetabolismen som er uavhengig av barnets vekt, men at det ikke induserer til insulinresistens hos normalvektige i motsetning til overvektige (39).

Det er også registrert at OSAS endrer leptinivået. Leptin er et adipokin som spiller en viktig rolle i reguleringen av appetitt, søvn, metabolsk homeostase og respiratorisk kontroll. Leptin stimulerer også til produksjon av proinflammatoriske cytokiner (18).

4.4.4 Veksthemning inkludert failure to thrive

Redusert vekst følger av at forholdsvis mye energi benyttes til å drive den anstrengte respirasjonen samt at endring i søvnmønsteret forårsaker hormonell forstyrrelse. Det er også beskrevet tilfeller av failure to thrive, men mekanismen er ukjent. Forbedring i respirasjon etter AT hos barn med OSAS har vist signifikant økning i serum insulinliknende vekstfaktor-1, s-IGF-I-nivå og vekt (40) Fordi hormonutskillelsen skjer nær morgenen vil utskillelsen sammenfalle med gjentatte oppvåkninger da de fleste oppvåkninger skjer sent på natten Det er derfor sannsynlig at OSA påvirker IGF-I aksen og at dette har betydning for barnets vekst gjennom påvirkning av gonadotropinstimulerende hormon (GH) som er en vekstfaktor.

4.4.5 Enurese

Det er påvist høyere prevalens (33 %) av nattlig primær enurese hos barn som har OSA og at dette bedres etter AT. Disse barna har en større utskillelse av natriuretisk faktor som deltar i renin-angiotensin akselen samt unormale sirkadinrytmer som er assosiert med unormal frisetting av antidiuretisk hormon (41).

4.4.6 Dentoalveolær utvikling

Behandling av øvre luftveisobstruksjon ved rask vekst medfører normalisering av unormal dentofacial anatomi som predisponerer for OSA. Dersom behandlingen initieres før barnet er 6 år vil dentoalveolær utvikling sannsynligvis normaliseres (29).

4.5 Utredning

For de fleste barn blir det satt en klinisk OSA-diagnose basert på tidligere sykdom og klinisk undersøkelse alene til tross for dette ikke er fullstendig nok til å fastslå om OSA virkelig foreligger. Ikke alle barn som snorker har OSA (42). Det finnes på den annen side barn som tilsynelatende ikke snorker som høyst sannsynlig kan ha OSA fordi symptomene for det meste gir seg til kjenne i sterkest grad om morgenen, når omsorgspersonene sover selv. OSA er som nevnt et REM fenomen med økning utover natten (43). En fullstendig utredning inkluderer detaljert søvnhistorie, tidligere sykehistorie, klinisk undersøkelse og PSG (2), (3).

4.5.1 PSG

Fullnatts PSG er gullstandard for utredning av søvnforstyrrelser som helhet. For å identifisere apnè, hypopnè og RERA, måles nasal og oral luftstrøm. Oksygenmetning detekterer hypoksemi. Den endetidale CO₂ kan finne eventuell obstruktiv hypoventilasjon. EEG (elektroencefalogram) registrerer våkenhet, søvnstadier og korte oppvåkninger, EKG (elektrokardiogram) viser hjerteaktivitet. EOG (elektrooculografi) registrerer øyebevegelse og elektromyografi registrerer oppvåkninger og økt muskelspenning i legg og ansikt. I tillegg undersøkes pustebesvegeleser over thorax og abdomen og det plasseres mikrofon i nakken for å høre respirasjon og snorkelyder. Dersom det anses nødvendig kan det plasseres trykkmåler i øsofagus og videofilmes (1), (24). Alvorlighetsgraden av OSA blir bestemt ved å måle AIH (apnè /hypopnè indeks) ved bruk av PSG, i kombinasjon med spesifikke søvnrelaterte symptomer hos barnet i flg. den internasjonale klassifikasjonen. Hos barn angis AHI indeks > 1/time målt over to ventilatoriske sykler (se definisjon 3.1, s. 3). Fra 13 års alder brukes verdier for voksne. Kriterier som da må oppfylles er minst 5 (10) obstruktive apneer (hypopneer)/ time søvn. Varighet på apneer/hypopneer er også her 10 sekunder eller mer samt diurnal tretthet og hyppig vekkerepons i forbindelse med apneene (24), (17), (44).

4.5.2 Klinisk undersøkelse og observasjon

Klinisk undersøkelse og observasjon inkluderer anamnese med barn og foreldre, med fødsels-historie og nøyaktig søvnanamnese; når ble foreldre bekymret, hvordan har det utviklet seg, har de observert snorking, synlige apneer, paradoks bevegelse av bryst ved ventilasjon, uvanlige sovestillinger, urolig søvn, nattesvette, enurese, om det er noe spesielt å bemerke ved allmenntilstanden ellers. Videre kartlegges funksjonsnivå på dagtid. Har foreldrene lagt merke til uro, nedstemthet, konsentrasjonsvansker, redusert kognisjon, tendens til hyperaktivitet, konsentrasjonsvansker eller munnpusting.

Det er viktig å inspisere barnet for å se om det er overvektig eller har andre anomalier og om det finnes andre sykdommer av relevans. Klinisk undersøkelse er i de fleste tilfeller

helt normal. Denne inkluderer i tillegg til overnevnte vekst, adenoidal facies, midfacial hypoplasia eller retro/mikrognathia, nasal passasje, orofarynx undersøkes for tungestørrelse og andre obstruktive forhold, spesielt tonsillestørrelse. Det finnes vanligvis normale funn over lungene, men ved undersøkelse av hjertet, kan det avsløres tegn på pulmonal hypertensjon.

Laboratorieverdier som kan være nyttige i forhold til differensialdiagnosene er måling av hemoglobin (Hb), røde blodlegemer og hematokrit (Hct) som ofte er forhøyet, fritt thyroksin hormon (FT4) og tyreoidestimulerende hormon (TSH) samt glykosylert hemoglobin A1C (HbA1c) og lipidstatus. Differensialdiagnoser er ukomplisert snoring, nasalstenose av ulik etiologi, narkolepsi, hyperplastiske tonsiller hos barn med søvnapnè (3), hypotyreose, diabetes, polycytemi eller kompensert respiratorisk alkalose kan forekomme (sjeldent) (2).

Indikasjon for henvisning av barn til ØNH-utredning av OSA gjøres på bakgrunn av foreldrenes søvnanamnese og klinisk undersøkelse. Barn som snorker hele natten eller gjennom det meste av natten og har forstørrede tonsiller henvises. Dersom de viser tegn til funksjonsvansker på skole eller barnehage, mistriksel på dagtid, rastløshet, uro og konsentrasjonsvansker styrkes henvisningsgrunnen (3), (2).

4.5.3 Validerte spørreskjemaer

For å undersøke barnets livskvalitet før og etter AT, kan det benyttes et spørreskjema som kalles Obstructive Sleep Apnea 18 questionnaire. Skjemaet inneholder 5 hovedkategorier med underliggende spørsmål som poengsettes av barnets omsorgspersoner. Hovedkategoriene er «sleep disturbance, physical suffering, emotional distress & daytime problems». Spørsmålene inkluderer det anamnesticke innhold i en utredningskonsultasjon. Det settes poeng fra 18 til 126, hvor en totalsum ≥ 60 angir redusert livskvalitet (11). Det foregår nå en studie ved Universitetssykehuset i Oslo, hvor dette spørreskjemaet skal valideres og oversettes til norsk. Child health questionnaire (CHQ) er også et skjema som måler livskvalitet. Det poengsettes i to kategorier: «Physical functioning og Psychosocial functioning», der høyere skår indikerer bedre livskvalitet.

Andre verktøy som ofte blir benyttet er blant annet BASC som er relatert til atferd. I BASC inngår «aggresjon, angst, oppmerksomhetsvansker, atypisk atferd, depresjon, hyperaktivitet, somatisering og tilbaketrukkethet». BASC composit målinger er laget på bakgrunn av mange målinger som veies ulikt avhengig av alder. Disse er behavioural symptom index (BSI), innadvendt- og utadvendt atferdsymptomatologi. Barn som skårer ≥ 70 poeng antas å ha en klinisk signifikant atferdsforstyrrelse (12). For flere verktøy se vedlegg 1.

4.6 Behandling

Symptomatologien, PSG-funn og kliniske manifestasjoner skiller seg klart fra det man finner hos voksne. Dette vil derfor være styrende for behandlingsvalg hos barn (18). Behandlingen som anbefales på det nåværende tidspunkt for OSA hos barn er å fjerne tonsillene (tonsillektomi), adenoid vegetasjon (adenoidektomi) eller begge (AT). Metaanalyser har vist at AT har ført til signifikant bedring av OSA i de fleste tilfeller. (45), (46). Men, det er synliggjort at utfallet av kirurgi ikke er fullt så fordelaktig som forventningen skulle tilsi, spesielt i de tilfellene der barnet har alvorlig OSA, er overvektig eller har andre medisinske diagnoser. Andelen av disse barna som hadde gjenværende mild OSA etter AT ble anslått til å være 45-50 %, mens andelen som fortsatt viste moderat til alvorlig OSA utgjorde 20-25 % (4). Dersom residiverende OSA hos barnet er moderat til alvorlig, foretrekkes behandling med CPAP (continuous positive airway pressure). Ved mild residiverende OSA kan det forsøkes topikale intranasale steroider hvilket også i økende grad brukes ved mild OSA som et alternativ til kirurgi (4). Av annen behandling for barn kan nevnes bittskinner.

5 Resultat

Resultater for sammenhengen mellom OSA og livskvalitet, atferdsvansker, emosjonelle forstyrrelser samt nevrokognitive utfall etter adenotonsillektomi.

Tabell 1: viser kvalitetsvurdering av kildeartikler

Publikasjon	RCT	Prospektiv studie	Kontroll gruppe	PSG	Andel deltakere som fullførte	Utrednings-verktøy for måling av utfallet
Goldstein. et al, 2002(47)	Nei	Ja	Nei	8 %	90 %	CBCL/ OSA-18Q
Mitchell et al, 2005 (12)	Nei	Ja	Nei	Ja;preop	70 %	BASC
Mitchell et al, 2006 (48)	Nei	Ja	Nei	Ja preop	52 %	BASC
Mitchell et al, 2007 (49)	Oppsummeringsartikkel					
Mitchell et al, 2007 (50)	Nei	Ja	Nei	Ja preop	87 %	BASC
Mitchell et al, 2007 (51)	Nei	Ja	Nei	Ja	67 %	OSA 18Q
Baldassari et al, 2007(21) (Metanalyse)						OSA-18 Q
Kortidsoppfølging						
• Goldstein et al,2002(47)	Nei	Ja	Nei	Nei	90	
• Sohn at al, 2003	Nei	Ja	Nei	Nei	100	
• Mitchell et al, 2004	Nei	Ja	Nei	Ja	88	
• Mitchell et al, 2005(52)	Nei	Ja	Nei	Ja	88	
• Tran et al,2005	Nei	Ja	Ja	Ja	84	
Langidsoppfølging						
• Mitchell et al, 2004	Nei	Ja	Nei	Ja	57	
• Flanary et al, 2003	Nei	Ja	Nei	Nei	60	
Yilmaz et al (34), (Metaanalyse)	Nei	Metaanalyse	Ja	Ja preop		BASC/CBCL
• Galland et al, 2006						
• Huang et al, 2007						
• Lewin et al, 2002						
• Li et al, 2006						
• Mitchell et al, 2005						
• Mitchell et al, 2006						
• Mitchell et al 2007						
• Mitchell et al, 2009						
• Tran et al, 2005						
Marcus et.al, 2013 (53)	Ja		Ja	Ja	58 %	Se vedlegg 1.
Volsky PG et al, 2013 (54)	Nei	Ja	Ja	Ja	25 %	OSA 18/CHQ PF-28

Tabell 2: viser publikasjoner, studiedetaljer og resultater for QOL, atferdsferdsvansker og nevrokognisjon hos barn etter AT.

Publikasjon	År	Studiedetaljer	Resultater
Goldstein. et.al(47) "Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoid-ectomy"	2002	Studien omfatter 64 barn, gjennom-snittsalder 5,8 år, 36 gutter og 28 jenter, behandlet med AD&T for behandling av SDB eller residiv av tonsillitt. Foreldrene fylte ut OSA-18 og CBCL preop. og 3mnd. po.	Atferdsmessige og følelsesmessige problemer diagnostisert preoperativt hos barn med SDB viste signifikant bedring postoperativt
Mitchell. et.al(12) «Child behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome»	2005	Studie av atferd hos 52 barn, 56 % gutter som har OSA ved å benytte BASC pre- og 6mnd po. etter A&T. Inkluderer barn fra 2,5-18år (gj.snitt 7,1 år) etter utredning for OSA med PSG (preop.) inkludert ved AHI > 5.	Signifikante resultater viste seg innenfor atferdsromåder i BASC som aggressjon, atypisme, depresjon, hyperaktivitet og somatisering, hvor depresjon framtrer som den faktor som viser til sterkst endring i retning av forbedring postoperativt. Det ble ikke vist korrelasjon mellom BASC og AHI preoperativt.
Mitchell et. al(48) «Long-term changes in behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in children»	2006	Studie som omfatter 23 barn, 65 % gutter etter A&T.(50 % frafall underveis). Gjennittsalder 7,2 år (2,5-14,8 år). PSG benyttes preop. BASC ble utfylt av omsorgspersonene preop og etter 9 og 18 mnd. postopt.	Til tross for at denne studien inneholder et minimalt antall deltagere, konkluderes det med at atferdsforstyrrelser utredet og diagnostisert med PSG og BASC gir et signifikant resultat etter A&T, og at resultatet er vedvarende over tid. For atypisk atferd ses bedring over tid, mens dogmatisering og hyperaktivitet vedvarer over tid.
Mitchell. et.al(49) "Outcomes and quality of life following adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing in children"	2007	Oppsummering av behandlings-utfall etter AD&T for behandling av SDB	79-92 % av barna i kirurgigruppen oppnådde normale verdier ved bruk PSG som objektiv diagnostikk i utredning og oppfølging. Oppgir også en betydelig forbedring i totalskår og skåring i de ulike undergruppene i OSA 18-questionare etter A&T for SDB i en rekke studier.
Mitchell. et.at(50) "Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy"	2007	Studien inkluderte 40 barn, 17 (gutter 62 %) med mild SDB og 23 (48 %) med OSA, 2,5-18 år. Alle ble undersøkt med PSG preop. Omsorgspersoner fylte ut BASC pre- og 6mnd. postop.	Konkluderer med at atferdsforstyrrelse er relatert til SDB. Videre påstås at sammenhengen er signifikant og uavhengig av hvor alvorlig barnets søvnforstyrrelse er. Atferdsforstyrrelsene bedres etter A&T.
Mitchell. et.al(51) "Adenotonsillectomy for Obstructive SleepApnea in Children: Outcome Evaluated by Pre- and Postoperative Polysomnography"	2007	79 barn 3-14 år, 40 gutter, utredet med PSG for OSA, inkludert ved AHI > 5. Det ble utført PSG 3-6 mnd. etter A&T. Omsorgspersoner fylte ut OSA-18 før og 6 mnd etter kirurgi.	Alle studiedeltakerne viste en markert forbedring i OSA basert på AIH-indeks, (71-90 % viste normal PSG etter A&T avhengig av type definisjonskriteriet for OSA) inkludert minimal oksygenmetning og arousal indeks etter kirurgi. OSA-18 total skår og gjennomsnittlig skåring for alle domene viste forbedring i livskvalitet. Størst forbedring forelå for «Sleep disturbance», etterfulgt av «caregiver concerns» og «physical symptoms». «Emotional distress» viste svakest resultat.
Baldassari et.al(21) «Pediatric obstructive sleep apnea and quality of life: a meta-analysis»	2008	Metaanalyse av 10 litteratur studier Estimerer livskvalitet hos barn med OSA sammenlignet med barn som har kroniske sykdommer (RJA) Sammenligner livskvalitet hos barn med OSA etter A&T i et kort og langtidsperspektiv, henholdsvis etter 4 uker og 6-12 mnd.etter A&T.	Det vises til forbedring av OSA etter AT, både total gjennomsnittlige OSA-18 skåring og skår for alle undergrupper gir et signifikant resultat. Resultatet ses både ved korttids- og langtids-oppfølgning etter kirurgi. Undergruppene « sleep disturbance», «caregiver concerns» og «physical suffering», mens «emotional distress» viser svakest resultat Viser til at barn med OSA har jfr. livskvalitet med barn JRA
Yilmaz et.al(34) «The relationship between depressive symptoms and obstructive sleep apnea in pediatric populations: a meta-analysis»	2013	a) 11 studier inkludert 894 barn, 58 % gutter opptil 18 år med OSA i gr. 1 og 1096 barn med depresjon, 48 % gutter i kontroll-gr., utredet med PSG, 7 studier brukte CBCL der to også benyttet TRF, 3 brukte CDI, og en BASC. b) 9 studier inkludert, 379 barn opptil 18 år, oppfølging etter 1,5 og 6 mnd. postoperativt med BASC og CBCL.	a) Formålet var å undersøke om det finnes en sammenheng mellom OSA og depresjon hos barn. b) Videre om det er sannsynlig at depresjonen er en følge av søvnforstyrrelsen. Resultatene viste at det eksisterer en reelt høyere andel barn med OSA som har depressiv lidelse, men sammenhengen er gjennomsnittlig.. Behandling av OSA med A&T kan lede til bedring i kliniske symptomer av depresjon, men effektstørrelsen er også her gjennomsnittlig.
Marcus et.al (53) «A Randomized Trial of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea»	2013	RCT studie der 464 barn, 5-9 år, ble randomisert; 227 til tidlig adenotonsillektomi og 227 til «watchfull waiting» med støttebehandling. Tot. 194 barn i tidlig A&T gr. og 203 barn i ww-gr. ble inkludert i analysen. PSG, kognitive, atferdsmessige og helsemessige utfall ble registrert ved baseline og 7 mnd. po. For ulike utredningsverktøy se vedlegg 1.	Det ble ikke vist signifikant bedring i oppmerksomhet og eksekutive funksjoner etter A&T sammenlignet med «Watchfull waiting» gruppen. Alvorlighetsgraden av OSA hadde heller ingen innvirkning, A&T førte til større reduksjon i symptomer, bedring i atferd, QOL målt ved andre utredningsverktøy enn NEPSY. Se vedlegg 1. PSG-ble normalisert hos hovedparten av barna (79 %), men også i WW-gruppen var det et forbedret resultat på 46 %. Etnisk sorte viser signifikant lavere grad av bedring både i A&T- og ww-gruppen i forhold til andre barn, men i likhet med andre barn har sorte en relativt sett større bedring i A&T gruppen enn i ww gruppen.
Volsky PG et al(54) "Adenotonsillectomy vs observation for management of mild obstructive sleep apnea in children"	2013	Studie hvor 64 barn, 3-16 år med AHI-indeks på 1-5 fullførte studien. Barna ble ikke randomisert, behandlings ble valgt av omsorgspersonene. OSA 18-questionare og CHQ PF-28 benyttet før, rett etter og sent i oppfølgingen. 30 barn til AT, 34 barn ble observert.	4mnd etter kirurgisk intervensjon ble det sett bedring i A&T-gruppen, fra 72,3 til 39,1 over baseline, men ingen endring ses i observasjonsgruppen. Etter 8 mnd. oppfølging var det fortsatt samme forbedring i A&T-gruppen, mens observasjonsgruppen på dette tidspunkt hadde en forbedring på 13.1 over baseline. Altså observeres ingen signifikant forskjell mellom den kirurgiske gruppen og kontrollgruppen

5.1 Livskvalitet

Det angis en drastisk forbedring i totalpoeng, og poeng for underkategorier etter kirurgi for SDB i en rekke studier (49), (53). Det totale poengskår for OSA-18 questionnaire og gjennomsnittlig poengskår for alle underkategorier viste forbedring i livskvalitet. Underkategoriene som viste størst forandring var «sleep disturbance», etterfulgt av «caregiver concerns» og «physical symptoms» (21), (47), (51). Svakest resultatet ble funnet for «emotional distress» (51).

Det fremheves at underkategorien «caregivers concern» i OSA-18 questionnaire gir en distinkt forbedring 4-6 mnd. postoperativt med varighet i opptil 2 år etter AT (49), (21), (54).

Det hevdes også at barn med OSA har livskvalitet på lik linje med kronisk syke barn, her juvenil revmatoid artritt (JRA) utredet med CHQ (21).

Det oppgis at barn skårer høy poengsum i OSA 18 questionnaire preoperativt uavhengig av i hvilken ende av respirasjonsforstyrrelse spekteret de befinner seg, objektiv utredet med PSG (49).

Resultatene viser at barn med mild OSA kan ha nytte av observasjon over tid; «watchfull waiting» («ww»), fremfor AT som behandlingsform (54). Bakgrunnen for resultatet hadde sammenlikning i kontrollgruppe. Barna i begge grupper ble kategorisert som mild OSA (AHI-indeks 1-5). Etter 8 mnd. eksisterte det ikke signifikante forskjeller i bedring mellom de to gruppene hverken ved utredning med OSA 18- eller CHQ questionnaire. I motsetning til de andre studiene undersøkt, ble det her sett størst forbedring i underkategoriene «Sleep Disturbance», «Emotional Symptomes» og «Daytime Functions». Den totale preoperative poengsummen for AT-gruppen var signifikant høyere enn for observasjonsgruppen.

Det fremkom ingen mulige samsvar mellom poeng i OSA 18 questionnaire og kjønn eller økonomisk status (47).

5.2 Atferdsvansker

De fleste atferdsmessige forbedringer i studiene presentert i resultatet viser til signifikant utfall etter AT (12), (47), (48), (49), (53). Det fremkommer at hele 37 % av barna med OSA hadde atferdsvansker (12). De mest fremtredende var aggresjon, atypisk atferd, depresjon, hyperaktivitet og somatisering. Depresjon viser til sterkest forbedring i BASC-poengsum etter AT (12). Det ble også vist at barn diagnostisert med klinisk signifikant OSA (preoperativ diagnose på bakgrunn av poengsetting i BASC) hadde sterkere forbedring i atferdskategoriene etter AT enn barn diagnostisert i borderline gruppen. Etter AT viste ingen av barna i den klinisk signifikante gruppen lenger funksjonsforstyrrelser innenfor aggresjon, angst, depresjon og hyperaktivitet.

Ved å inndeale alvorlighetsgraden av OSA etter AHI-indeks i «normal», «borderline» og «klinisk signifikant» med utfylling av BASC før og etter AT, viser de to sistnevnte grupper 6 mnd. postoperativt signifikant lavere poengsum for alle underkategoriene av BASC (aggresjon, atypisk atferd, depresjon, hyperaktivitet og somatisering). Samme resultat oppnås også for Global measure of behaviour (BSI) og innadvendte og utadvendte vansker. Selv om det ses en tilvekst av barn i den «klinisk signifikante gruppen» 9-18 mnd. postoperativt, økte ikke antallet til preoperativt nivå igjen. (Se tabell i Mitchell et al (48)). Atypisk atferd var eneste faktor der bedring vedvarte etter 9-18 mnd. Somatisering og hyperaktivitet er de faktorer omsorgspersonene oppgir som de hyppigste og som også ser ut til å vedvare til tross for behandling. BSI var unormal hos 35 % av barna, Etter 6 mnd. hadde 9 % av disse barna unormale data som økte til 17 % etter 9-18 mnd. (48).

Ved bruk av flere ulike subjektive utredningsverktøy for atferd (se vedlegg 1), ble det også vist signifikant bedring i resultat for rastløshet, impulsivitet og emosjonell ustabilitet for barn med OSA etter AT sammenlignet med barn med OSA som ble fordelt til kontrollgruppe der behandlingsintensjonen var «ww». Barna ble tilfeldig fordelt til gruppene og OSA ble definert som AHI-indeks 2/t og obstruktiv apnè-indeks 1/t. I begge grupper viste både omsorgspersoner og lærere samme grad av forbedringsresultater (53).

Foreldre som ikke hadde et utdanningsnivå tilsvarende høyskole gav flere poeng i Child Behaviour Checklist (CBCL) enn foreldre med høyskole eller universitetsutdanning. I tillegg viste CBCL et signifikant sammenfall med OSA-18 score når det ble justert for omsorgspersonenes utdanningsnivå (47).

Av andre faktorer som har signifikant påvirkning på resultatet er etnisitet. Etnisk «sorte» (forstått som afroamerikanere) har større alvorlighetsgrad av OSA ved baseline og oppnår signifikant lavere grad av bedring både i AT- og «ww» gruppen i forhold til andre barn, men har i likhet med andre barn en relativt sett større bedring i AT gruppen enn i «ww» gruppen. Ved bruk av andre subjektive utredningsverktøy, viste AT gruppen sammenlignet med "ww" gruppen en relativt mindre forbedringsgrad for afroamerikanere. Forskjellene varte ved når faktorer som fedme, atferd ved baseline, og inntekt ble justert for. Uavhengig av hvilken gruppe barna ble randomisert til og fikk behandling i, viste det seg at normalisering av PSG ses mindre hyppig hos afroamerikanere, hos overvektige barn og hos barn som har en baselineskår over median. Overvektige barn som ble tilfeldig utvalgt til AT gruppen, hadde større reduksjon i symptomer og større forbedring i atferdsmessige- og PSG utfall enn deltagerne i «ww» gruppen (53). Men, i en annen studie undersøkt, korrelerte ikke alder, etnisitet, omsorgspersonenes utdanning, inntekt og AHI med poengendringer i BASC, BSI eller innadvendt- og utadvendt symptomatologi.

5.3 Emosjonelle vansker; depresjon

Det ble funnet signifikant sammenheng mellom depressive symptomer og OSA estimert til moderat grad (34), (48). Det ble ikke funnet signifikant sammenheng ved undersøkelse av studier som inkluderer barn med OSA og samtidig depresjon med gruppen primære snorkere med depresjon. En større andel gutter viste seg å ha en signifikant påvirkning på effekt størrelsen. Det må bemerkes at det kun var én studie der skjevhetene mellom kjønn var store.

Det ble funnet en middels forbedring i depressive symptomer etter AT (34). Det eksisterer en moderat grad av uoverensstemmelse mellom studiene. 7 studier viste en effekt som var større postoperativt sammenlignet med preoperative verdier. I en studie, ble det funnet negativ effekt størrelse, mens en annen ikke kunne vise til signifikant forbedring. Størst effekt viste seg å være i gruppene som ikke hadde kontrollgruppe. Blant de tre andre studiene som hadde kontrollgruppe, var det en som viste mild effekt, en som viste ingen endring og den siste som viste forverring av symptomene. Definisjonen på OSA varierte mellom studiene da enkelte studier hadde cut-off AHI lik 1/h, mens andre definerte OSA ved AHI som 5/h. (34)

5.4 Nevrokognitiv funksjon; eksekutive funksjoner

Eksekutive funksjoner er overordnede kognitive prosesser som styrer og regulerer atferd. Prosessene inkluderer oppmerksomhet, planlegging og igangsetting av aktiviteter, arbeidsminne, vise fleksibilitet for endringer samt evne til å hemme upassende responser.

Det ble ikke vist signifikant bedring i eksekutive funksjoner etter AT sammenlignet med kontrollgruppe med behandlingsintensjonen «ww» (53). Alvorlighetsgraden av OSA hadde heller ingen innvirkning. Resultatet ble utredet ved hjelp av nevropsykologisk testing

(NEPSY). Når det imidlertid ble benyttet andre former for utredningsverktøy som BRIEF, (se vedlegg for ulike utredningsverktøy), ble det presentert en sterkere sammenheng i bedring, både i atferds- og eksekutive funksjoner for AT gruppen enn for kontrollgruppen.

En annen studie hevder derimot å kunne vise til et signifikant forbedret utfall etter AT for nevrokognitiv funksjon med langtidseffekt (49).

5.5 Objektive PSG-funn; reduksjon av OSA basert på AHI

Alle studiedeltakerne viste en markert forbedring i OSA basert på AHI-indeks. Det oppgis at PSG som objektivt funn normaliseres hos 71-92 % etter AT, (avhengig av type definisjonskriteriet for OSA) (49), (51), (53).

Det ble også vist at resultatet var gjeldende for minimal oksygenmetning og arousal indeks. Det viste seg at 16 % av barna hadde vedvarende OSA (med AHI > 5 som definisjon på OSA). Disse hadde høy preoperativ AHI > 10 (51).

Det ble ikke funnet signifikante endringer i gjennomsnittlig tid i søvn, effektiv søvn, prosentvis andel av søvnen tilbrakt i REM og den endetidale CO₂ (51).

Ved sammenligning med kontrollgruppe der behandlingsintensjonen var «ww», ble det ved AHI ≤ 2 vist signifikant større reduksjon i arousal-indeks og prosentvis tid i søvnstadium N1 (lett søvn), som er sammenfallende med forbedret søvnkontinuitet. Det viste seg også at en andel på 79 % av AT gruppen hadde normalisert AHI (AHI ≤ 2) i forhold til 46 % av «ww» gruppen (53).

5.6 Korrelasjonen mellom AHI og livskvalitet, atferd og nevrokognisjon målt ved subjektive utredningsverktøy som OSA 18 questionnaire.

Det ble ikke funnet sammenheng mellom AHI/RDI og BASC poengskår preoperativt (52), (12) eller postoperativt (53), hvilket betyr at det ikke eksisterer en tydelig korrelasjon mellom atferdsforstyrrelse og alvorlighetsgraden av OSA registrert som AHI målt ved PSG. I stedet fremkommer det at eldre barn som har en mild grad av OSA ser ut til å uttrykke flere atferdsvansker (12).

Det er vist at høy preoperativ poengskår i OSA-18 questionnaire var en dårlig indikator for alvorlighetsgraden av OSA, basert på sammenlikning med AHI for den enkelte (51). Postoperativt viste det seg at poengskår i OSA-18 questionnaire hadde et enda svakere svar med alvorlighetsgraden målt ved PSG. Men, alvorlighetsgraden av OSA undersøkt preoperativt og de postoperative symptomer som snorking eller søvnforstyrrelse registrert under søvnkategorien i OSA 18 questionnaire, korrelerer godt med vedvarende høy AHI etter AT (51). Videre er det vist at barn skårer høy poengsum i OSA 18 questionnaire preoperativt uavhengig av i hvilken ende av respirasjonsforstyrrelses spekteret de befinner seg etter objektiv utredning med PSG (49).

6 Diskusjon

6.1 Studiepopulasjon

Alle studiene inkludert i oppgaven hadde en felles consensus om inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier; friske barn, metode for hvordan PSG gjennomføres, definisjon av OSA; AHI-indeks /AI-indeks etc. Se tabell 2, side 10. Dette bidrar til å styrke sammenhengen mellom resultatene.

Det ble derimot benyttet forskjellige diagnostiske metoder og kriterier i de ulike studiene for å identifisere OSA og dens alvorlighetsgrad, så vel som utredning av livskvalitet, depressive symptomer, atferd, kognitiv funksjon, oppmerksomhet og eksekutive funksjoner. I tillegg var det flere av studiene som ikke benyttet PSG postoperativt, hvilket gjør det vanskelig å sammenlikne objektive og subjektive data (21). Dette kan bidra til ulik påvirkning på effektestimater slik at resultatet varierer mellom studiene ved tolkning av andre diagnostiske verktøy enn PSG (34). For problemer med studiene, se avsnitt 6.7 problem s. 19. Det vil derfor være naturlig å inndele diskusjonen etter de ulike psykologiske påvirkninger som er gjort rede for i de enkelte studiene i resultatet.

6.2 Livskvalitet

Det er gjort en rekke studier for å undersøke om psykologiske utfall er assosiert til OSA. Et slikt utfall er endring i barnets livskvalitet. Ulike studier viser at det trolig eksisterer en slik sammenheng. Baldassari et al (21) en metaanalyse publisert i 2007, fant at helsetilstanden hos barn med OSA var dårligere sammenlignet med friske barn. Barn med OSA skåret signifikant lavere på 8 av 12 undergrupper i CHQ enn friske barn. Det er også undersøkt om det finnes korrelasjon mellom livskvalitet hos barn som har OSA sammenlignet med barn som har kronisk sykdom. Baldassari et al 2008(21) viser til at barn med OSA har jfr. livskvalitet med barn som har JRA. Det er derfor av stor interesse å undersøke om AT fører til en bedring i livskvalitet hos barnet samt å estimere hvor stor grad av bedring som oppnås og om det eksisterer en langtidseffekt etter kirurgisk behandling.

Mitchell et al 2007 (49) som oppsummerer resultater etter behandling av SDB med AT, angir en sterk forbedring av søvnforstyrrelser som helhet. Resultatet oppnås både som en forbedring i det totale skåringsresultat og i de 5 underkategoriene i OSA 18 questionnaire. Spesielt fremheves «Caregivers concern» som viser til et særskilt forbedret utfall. Dette støttes av Goldstein. et.al (47), Mitchell et al (51) og Baldassari et al (21) hvor de to sistnevnte studiene i tillegg til «Caregiver concerns» fremhever «Sleep disturbance» og «Physical symptoms» som de områder som gav størst endring i livskvalitet etter kirurgisk behandling målt med OSA 18 questionnaire. Underkategorien det ble vist minst bedring i var «emotional distress» (51). Marcus et al (53), en RCT studie, viser også til moderat bedring i flere psykologiske faktorer etter kirurgi, deriblant for livskvalitet ved bruk av flere ulike diagnostiseringsverktøy (se vedlegg 1).

Videre kan det se ut til at barn med mild OSA kan ha like stor reduksjon i livskvalitet målt preoperativt som barn med en mer alvorlig grad av OSA. Grunnlaget for dette ligger i at barn skårer høy poengsum i OSA 18 questionnaire preoperativt uavhengig av i hvilken ende av respirasjonsforstyrrelse spekteret de befinner seg etter objektiv utredning med PSG (49).

Det er per i dag ikke mulig å angi en effektstørrelse for hvor sterkt utfall den kirurgiske behandlingen har hatt for bedring i livskvalitet og andre psykologiske faktorer, da det finnes svært få studier som har kontrollgrupper til sammenlikning som ikke gir skjevheter i resultatet.

6.2.1 Langtidseffekter etter adenotonsillektomi for livskvalitet

Det foreligger trolig en langtidseffekt etter behandling da forbedring av et signifikant resultat for livskvalitet etter kirurgi opprettholdes etter 6 mnd. og i opptil 2 år etter kirurgi (49), (21). Volsky et al (54) bekrefter også dette funnet med signifikant bedring av mild OSA etter 4 mnd. med ytterligere forbedring etter 8 mnd. Interessant er det her at kontrollgruppen også diagnostisert med mild OSA ikke hadde en signifikant poengsum forskjellig fra AT gruppen etter langtidsoppfølging. Det skal bemerkes at studien ikke er randomisert slik at omsorgspersonene selv valgte behandlingsform for sine barn, slik at omsorgspersonene til AT gruppen kan ha ansett sitt barn for å ha en dårligere helsetilstand eller at de er mer bekymret for barnets livskvalitet og har tro på at kirurgi kan gi bedring.

Resultatet motiverer til videre studier der populasjonen blir tilfeldig utvalgt for å få et sikrere grunnlag for legers behandlingsvalg, da det kan se ut som om «ww» trolig er et behandlingsalternativ for barn med mild OSA som scorer i mildkategorien på OSA 18- og CHQ questionnaire (54). Dette resonnementet styrkes av Marcus et al (53) som viste normalisering av PSG funn hos en stor andel (46 %) av barna i «ww» gruppen og at de ikke hadde redusert nevrokognitiv funksjon. Dette indikerer at medisinsk behandling med ny undersøkelse kan være indisert etter en observasjonsperiode for en større andel barn.

6.3 Atferdsvansker og emosjonelle vansker

En høy andel barn med søvnforstyrrelser har atferdsvansker (55). Vanskene kommer til uttrykk gjennom utadvendt symptomatologi, som somatisering, hyperaktivitet, aggresjon, atypisk atferd, oppmerksomhetssvikt og redusert evne til å planlegge å gjennomføre aktiviteter, og som innadvendt symptomatologi, problemer som uro, depresjon og angst.(12), (56). Goldstein et al (47) viste at barn med OSA har høy prevalens av atferdsvansker og at disse bedres ved AT. Høy prevalens av atferdsvansker kan i sin tur være en faktor som bidrar til redusert livskvalitet, et resultat som fremkommer i Goldstein et al, da skåring i CBCL (atferds relatert skjema) viste et signifikant samsvar med skåring i OSA 18 questionnaire (relatert til livskvalitet). omsorgspersoner og lærere samme grad av forbedringsresultater (53).

Omsorgspersonenes utdanning kan ha betydning ved subjektiv utredning med spørreskjema. Dette vises ved at foreldre som ikke hadde et utdanningsnivå tilsvarende høyskole gav flere poeng i Child Behaviour Checklist (CBCL) enn foreldre med høyskole eller universitetsutdanning.

Sterkest korrelasjon mellom AT og derav bedring i atferdsforstyrrelser finnes i Marcus et al (53) da dette er en randomisert kontrollert studie fra 2013, hvor barna i AT gruppen viste signifikant forbedring i forhold til barn randomisert til kontrollgruppen «ww». Resultatene styrkes av Mitchell et al 2005 (12) som påviser signifikante resultater for aggresjon, atypisk atferd, depresjon, hyperaktivitet og somatisering, ved bruk av BASC pre- og postoperativt. Da det ikke er utført PSG postoperativt finnes det mulighet for at barn som ikke viste bedring, fortsatt kan ha OSA. Det fremkommer også at eldre barn med mild OSA ser ut til å uttrykke flere atferdsvansker. Videre viser Mitchell et al 2007 (50) at barn med mild søvnforstyrrelse hadde samme signifikante forbedring 6 mnd. postoperativt i overnevnte BASC funksjoner som barn med OSA. Det er derfor grunn til å tro at resultatet etter kirurgi er uavhengig av søvnforstyrrelsens alvorlighetsgrad preoperativt. Størst forbedring vises for somatisering, mens atypisk atferd viser til svakest resultat. For førstnevnte studie viste depresjon sterkest forbedring postoperativt. Dette resultatet bekreftes i en større metaanalyse der Yilmaz et al (34) redegjør for funn av signifikant sammenheng mellom depresjon og OSA samt moderat forbedring av depressive symptomer etter AT. Fordi barn som primært snorker er inkludert i OSA gruppen som helhet, kan det tenkes at denne gruppen hypotetisk inneholder færre dep-

rimerte (pga. ulik patologisk innvirkning) og gir et bidrag til reduksjon av effekten av kirurgi for OSA hos deprimerte. Yilmaz et al (34) viste derimot at barn som primært snorker ikke bidrar til å svekke sammenhengen mellom OSAS og depressive symptomer. Dette kan bety at barn med OSA ikke har større grad av depresjon enn barn som primært snorker. I fremtidige studier er det nødvendig å sammenligne depressive symptomer hos dem som har blitt helbredet fra OSA og hos dem som har gjenværende symptomer. Dette gir mer nøyaktig bilde på hvorvidt reduksjonen av depressive symptomer er en direkte følge av reduksjon i OSA (34). Forfatterne fremsetter også en hypotese om at barn som har mild OSA også har sterkest sammenheng med depresjon. Bakgrunnen for dette ligger i definisjonen på OSA da enkelte studier definerte OSA ved en cut-off på AHI 1, mens andre definerte OSA ved AHI 5. På bakgrunn av overnevnte bør det anbefales å utføre screening for OSA hos barn som er deprimerte. I denne sammenheng skal det bemerkes at det finnes bedre validerte psykiatriske instrumenter for å undersøke depressive symptomer hos barn enn BASC og CBCL, feks. M.I.N.I.

6.4 Nevrokognitive funksjonsforstyrrelser

Fordi atferdsnevrologiske vansker (neurobehavioural impairment) utgjør en sekkebetegnelse på atferdsforstyrrelser (som kan være et resultat av hjerneskader enten varig eller forbigående, for eksempel som følge av hypoksemi), inngår også nevrokognitive funksjoner som eksekutiv funksjoner (oppmerksomhet og evne til planlegging og gjennomføring) inn under denne betegnelsen. Marcus et al (53), en RCT studie fra 2013, undersøker eksekutive funksjoner ved å benytte nevropsykologisk testing (NEPSY), men bruker også flere andre utredningsverktøy. (Se vedlegg 1). Studien viste et negativt resultat i forhold til forsøkets primære hensikt da det ikke ble funnet signifikant bedring av OSA i AT gruppen sammenlignet med kontrollgruppen «ww». Resultatet underbygges av Constantin et al (57) og Biggs et al(58). Som nevnt gav bruk av andre utredningsverktøy som BRIFF en sterkere sammenheng enn NEPSY. Årsaken til dette kan ha sitt grunnlag i at omsorgspersonene har forventning til bedring, og at dette påvirker utfylling av skjemaet. En annen forklaring er at barna har en tryggere atferd i hjemmemiljø. Det ble også funnet signifikant forbedring for rastløshet, impulsivitet og emosjonell ustabilitet i kirurgigruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Både omsorgspersoner og lærere viste samme grad av forbedring, slik at resultatet trolig er sannferdig og ikke alene skyldes innflytelse relatert til omsorgspersonenes forventning.

Ved undersøkelse av faktorer det justeres for, ble det også påvist en større andel deprimerte gutter med OSA. Bemerkelsesverdig er det at afroamerikanere, viste en signifikant lavere grad av forbedring både i AT gruppen og i kontrollgruppen, men har i likhet med andre barn en relativt sett større forbedring i AT gruppen enn i kontrollgruppen (53). Årsaken er ikke kjent, men mulige forklaringer kan kanskje være omsorgspersonenes forventninger, oppfatning av atferd eller flere risikofaktorer for atferdsforstyrrelser som ikke er relatert til OSA.

6.5 Langtidseffekter etter adenotonsillektomi for atferdsvansker, emosjonelle- og nevrokognitive forstyrrelser

Det foreligger ingen entydig enighet i litteraturen om hvorvidt AT gir langvarig forbedring av atferdsvansker. Mitchell et al (49) hevder i sin oppsummeringsartikkel at de fleste atferdsvansker hos barn med OSA har et signifikant forbedret utfall av lengre varighet, med henvisning til sin egen studie (48). Til tross for at svært få deltagere fullfører (23 barn) og at denne studien burde vært ekskludert bare på bakgrunn av antallet, oppfattes den som en interessant studie som gir insitament til å undersøke langtidseffektene av AT videre i større randomiserte studier. Studien antyder at både atferdsvansker og følelsesmessige funksjonsutfall reduseres etter 6 mnd., men at AT ikke fører til et varig behandlingsresultat for barnas livskvalitet, da

antall barn med klinisk signifikant atferdsforstyrrelse økte etter 18 mnd. Dette står altså i motsetning til hva Mitchell et al hevder i sin oppsummeringsartikkel (49). Atypisk atferd er enes-te faktor der bedring vedvarer etter 9-18 mnd., i motsetning til resultatet i Mitchell et al (50) fra 2007. Somatisering og hyperaktivitet er de faktorer omsorgspersonene oppgir som de hyp-pigste og som også ser ut til å vedvare over tid. Etter et år kan det selvsagt være at barnet har blitt deprimert av andre årsaker, men interessen for studien er fortsatt til stede da resultatet gjelder for alle undergrupper av BASC og at ingen av de enkelte undergruppene viste regre-sjon til preoperative nivåer.

Constantin et al 2007 (57) fant at AT gir signifikant forbedring i søvnkvalitet og livs-kvalitet, men det ble ikke vist signifikant effekt for atferdsvansker over et kortere eller lengere tidsperspektiv. Resultatet var gjeldende for alle undergrupper av atferds nevrologiske utfall (konsentrasjon, skoleprestasjon, intellektuell og utviklingsmessig progresjon) på CPRS-skjemaet. Disse resultatene underbygges av Biggs et al (58) 2014, en kohortstudie over 4 år, der preoperative utfall for atferdsvansker og akademiske evner målt ved hjelp av CBCL ikke viste signifikant forbedring for verken gruppen barn med OSA behandlet med AT eller for kontrollgruppen.

6.6 Korrelasjon mellom PSG og utredningsverktøy for psykolo-gisk testing

PSG gir et valid mål på tilstedeværelsen av OSA, ved objektivt å gradere alvorlighetsgraden ved AHI-indeks og AI. (59), (53). Hovedandelen av barna viste en markert forbedring i OSA basert på AIH-indeks, men barn med alvorlig OSA ser ikke ut til å oppnå full bedring etter AT (51). Det er også vist at en større andel barn behandlet med AT oppnår bedre søvnkonti-nuitet og normal AHI indeks enn barn med behandlingsintensjonen «ww» (53).

Det viser seg at det ikke eksisterer et godt samsvar mellom objektive verdier funnet ved PSG og symptomene (14). Gjennomgang av studier i denne oppgaven og annen litteratur, viser at PSG ikke gir et målbart resultat for i hvilken grad OSA påvirker livskvaliteten, da ingen av studiene viser sammenheng mellom alvorlighetsgraden av OSA målt ved PSG og livskvalitet målt ved spørreskjema. Dette kan bety at barn med mild OSA ikke nødvendigvis har bedre livskvalitet enn barn med alvorlig OSA (21). Dette underbygges av Mitchell et al 2007 (49) som angir at barn skårer høy poengsum i OSA 18 preoperativt uavhengig av i hvil-ken ende av respirasjonforstyrrelse spekteret de befinner seg etter objektiv utredning med PSG. Det kan derfor se ut til at barn med mild OSA kan ha like stor reduksjon i livskvalitet målt preoperativt som barn med en mer alvorlig grad av OSA. Videre hevdes det at barn som har mild OSA som også scorer høyt på OSA 18 preoperativt får en sterkt forbedret livskvalitet etter AT. Dette kan fortolkes som at alvorlighetsgraden av OSA ikke er relatert til hvor mye livskvaliteten nedsettes (49). En ny studie hevder derimot at forbedringer i AHI var prediktiv for forbedring i IQ relatert til prestasjonsevne, men ikke til verbal- eller akademisk IQ (58).

Dette kan bety at AHI ikke korrelerer med livskvalitet hos barn med OSA. På dette grunnlaget, eksisterer det med andre ord ingen sammenheng mellom objektive og subjektive utfall etter AT hos barn med OSA (59), (14). Således vil andre kliniske utredningsverktøy være viktige diagnostiske instrumenter både i utredningen av OSA men også i oppfølging av behandlingen. I tilfeller der barnet har mild OSA, kan slike alternative utredningsverktøy gi legen et bedre grunnlag for hvordan rådføre foreldre som har barn med mild OSA i forslag til behandling, for eksempel «ww» eller AT (54), (53). Men, sett fra en annen synsvinkel, kan det det være at spørreskjemaene har svakheter som gjør at de ikke har god nok validitet slik at det oppstår skjevheter i det subjektive resultatet. Constantin et al 2010 (60) gjør rede for dette ved å hevde at blant barn som blir referert til PSG, vil ikke OSA 18 questionnaire kunne fange opp hvilke barn som kommer til å oppnå unormal oksymetri skår. Det konkluderes derfor med

at spørreskjema ikke kan benyttes i stedet for objektiv testing for her å identifisere moderat til alvorlig OSA.

Dette leder til antagelsen om at det kanskje finnes andre faktorer som isolert sett er sterkere relatert til sammenhengen mellom alvorlighetsgraden av OSA og livskvalitet inkludert atferdsvansker og kognitiv funksjon. Slike faktorer kan kanskje være arousal-indeks og antall- og alvorlighetsgraden av oksygenmetningsfall (53). Sforza et al fant imidlertid at de underliggende mekanismer for endring i livskvalitet kan skyldes interaksjon mellom søvnstadi-er, søvninghet på dagtid og overvekt, uten signifikant bidrag fra oppstyking av søvn, hypoksemi og tilbakevennende apnè (32).

6.7 Problem: kritisk vurdering av metoder brukt i studiene

I studiene undersøkt finnes flere kilder som kan skape skjevheter i resultatet. For det første inneholder studiene ofte for få deltakere slik at resultatet blir mindre valid. Resultatet kan være forårsaket av regresjon mot gjennomsnittet, eller at tilstanden har bedret seg med tiden. Barnas opplevelse av og gjennomgå et kirurgisk inngrep vil også variere. Ved bruk av en større populasjon vil det kunne være mulig å finne samsvarende variabler som kan påvirke resultatet, og justere for disse.

Studiedeltakerne er ikke tilfeldig utvalgt, men for det meste valgt ut fra spesialistklinikker innen ØNH, slik at det skapes en seleksjonsbias da disse barna sannsynligvis har en større symptomatologi med flere komorbide lidelser enn andre barn. Det henvises her til Rosen et al (7) som nettopp har vist at astma er en slik uavhengig faktor som påvirker forholdet mellom SDB og poengsum i CHQ.

Det er kun en RCT studie (53) og ytterligere 2 studier som har kontrollgruppe (34), (54). I sistnevnte valgte foreldrene behandlingsform for sine barn hvilket selvsagt ikke fører til en reell sammenlikning. Uten en tilfeldig utvalgt kontrollgruppe, kan vi ikke med sikkerhet kunne oppgi en årsakssammenheng eller bestemme effektstørrelsen for i hvor stor grad AT fører til bedring i for eksempel livskvaliteten.

I studier der oppfølgingstidene er korte og hvor det ikke brukes PSG for å evaluere den kliniske bedringen, vil det ikke oppnås data for om det foreligger residiv eller om bedring i atferd egentlig skyldes opphør av OSA. Det vil heller ikke være mulighet å korrelere OSA til forbedring i for eksempel BASC, for å undersøke om det finnes en sammenheng mellom objektiv vurdering og subjektiv vurdering etter kirurgi. En annen faktor som anses begrensende i følge Goldstein et al (47) er at kun 8 % gjennomgikk PSG før operasjon slik at utredningen i hovedsak var basert på klinisk diagnostikk. Dette vil gi en stor usikkerhet både i om deltakerne faktisk har OSA og i hvilken alvorlighetsgrad.

I studiene undersøkt, benyttes validerte utredningsverktøy, som gir en subjektiv vurdering. En studie (53) benytter nevropsykologisk testing (NEPSY), som er en mer objektiv og derav nøyaktig måte for å teste atferd, slik at denne formen for testing trolig gir et mer korrekt bilde av barnet. Men, studien benyttet også subjektive verktøy, som gav et bilde som pekte i en annen, mer positiv retning for utfallet etter kirurgi. Årsaken til dette kan være at barnet er mer avslappet i hjemmemiljø, enn i et strammere sykehusmiljø som nevropsykologisk testing foregår i. Dette viser at resultatet kan variere mye med forskjellige utredningsverktøy.

Til sist skal nevnes viktigheten av og ikke trekke for raske konklusjoner på bakgrunn av resultatene da disse kan farges av forfatterens ønske om vridning i positiv favør. Som eksempel skal nevnes at det i en oppsummeringsartikkel (49) påstås at de fleste atferdsvansker hos barn med OSA har et signifikant forbedret utfall av lengre varighet. Forfatteren henviser til en egen studie (48) som inneholdt (23 barn), et noe tynt grunnlag å trekke sterke sammenhenger ut ifra.

7 Konklusjon

Undersøkelse av litteraturen fra 2000 og fram til i dag, viser til sterk sammenheng mellom bedring i søvnkvalitet, depressive- og somatiske symptomer og livskvalitet etter adenotonsillektomi (AT) målt ved ulike spørreskjema. Utfallet kan se ut til å vare i minst 2 år (21, 34, 49, 54), (49). For atferdsrelaterte vansker er det også vist signifikant effekt etter AT (53), men for enkelte studier er styrken i resultatene svakere (48), (49), (50), (12). Litteraturen gir ikke et entydig svar på om eventuell bedring vedvarer. Det ble imidlertid ikke funnet signifikant forbedring i eksekutive funksjoner som oppmerksomhet-, planlegging- og utføringsevne etter AT (53), (57), (58). Resultatene varierer her med bruk av ulike utredningsverktøy. Gutter og etnisk tilhørighet utgjør de faktorer som har størst påvirkning på resultatet. Det kan ikke angis i hvilken størrelsesgrad AT forbedrer utfallet av OSA, da få studier gjør tilfeldige utvalg eller benytter kontrollgrupper til sammenlikning.

Hovedvekten av barna behandlet med AT viste markert forbedring i OSA basert på AIH-indeks (53). Men, barn med alvorlig OSA ser ikke ut til å oppnå full bedring etter AT (51). Det ble også sett større grad av normalisering av AHI og bedring i søvnkontinuitet etter AT sammenliknet med kontrollgruppe (53).

Målt AHI samsvarer ikke med subjektive funn målt ved hjelp av spørreskjemaer. Fordi objektive funn ikke korrelerer med livskvalitet, ser det ut til at PSG ikke kan benyttes som markør på hvor redusert livskvaliteten hos barnet er (14), (21) (59). Sett fra et annet perspektiv, kan årsaken grunne i at spørreskjemaene ikke har god nok validitet, slik at det oppstår skjevheter. På bakgrunn av dette kan det se ut til at barn med mild OSA målt preoperativt ikke nødvendigvis har bedre livskvalitet enn barn med mer alvorlig grad av OSA. Dette underbygges av at barn skårer høy preoperativ poengsum i OSA 18 questionnaire uavhengig av i hvilken ende av respirasjonforstyrrelsens spekteret de befinner seg etter utredning med PSG, samt at barn som har mild OSA også skårer høyt på OSA 18 questionnaire preoperativt får en sterkt forbedret livskvalitet etter AT (49). Det kan bety at alvorlighetsgraden av OSA ikke er relatert til hvor mye livskvaliteten nedsettes. Det postoperative resultatet kan derfor være uavhengig av søvnforstyrrelsens alvorlighetsgrad preoperativt. Faktorer som kan ha betydning for samsvar mellom for eksempel livskvalitet og OSA bør derfor undersøkes isolert.

Fordi ikke alle barn har klassiske symptomer på OSA, og utfallet av OSA kan mimikere atferdsforstyrrelser og gi redusert livskvalitet, bør det dersom OSA mistenkes, benyttes spørreskjema i utredningen for om mulig å kunne vise til økt risiko for OSA. Ved hjelp av spørreskjema vil dermed presisjonen i henvisningen styrkes for å utrede barnet med PSG da AT viser signifikant effekt for barn som har redusert livskvalitet og atferdsvansker.

For barn som utredes med OSA 18 questionnaire og diagnostiseres i kategorien «mild OSA», kan «watchfull waiting» være aktuell behandlingsform, da disse barna oppnår en signifikant bedring som samsvarer med barn som behandles med AT (54), (53).

Litteraturliste

1. Marcus CL, Loughlin GM. Obstructive sleep apnea in children. *Seminars in pediatric neurology*. 1996 Mar;3(1):23-8. PubMed PMID: 8795838. Epub 1996/03/01. eng.
2. Parhuti S. Evaluation of suspected obstructive sleep apnea in children. 2014. In: UpToDate [Internet]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-suspected-obstructive-sleep-apnea-in-children?source=see_link.
3. Legehåndbok NE. Søvnapnè syndrom. 2014. In: Norsk Elektronisk Legehåndbok [Internet]. Available from: <http://legehandboka.no/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/ulike-sykdommer/sovnapne-syndrom-3537.html>.
4. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. The multiple challenges of obstructive sleep apnea in children: morbidity and treatment. *Current opinion in pediatrics*. 2008 Dec;20(6):654-8. PubMed PMID: 19005334. Epub 2008/11/14. eng.
5. Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nature and science of sleep*. 2013;5:109-23. PubMed PMID: 24109201. Pubmed Central PMCID: PMC3792928. Epub 2013/10/11. eng.
6. Gottlieb DJ, Chase C, Vezina RM, Heeren TC, Corwin MJ, Auerbach SH, et al. Sleep-disordered breathing symptoms are associated with poorer cognitive function in 5-year-old children. *The Journal of pediatrics*. 2004 Oct;145(4):458-64. PubMed PMID: 15480367. Epub 2004/10/14. eng.
7. Rosen CL, Storfer-Isser A, Taylor HG, Kirchner HL, Emancipator JL, Redline S. Increased behavioral morbidity in school-aged children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6):1640-8. PubMed PMID: 15574628. Epub 2004/12/03. eng.
8. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):768-75. PubMed PMID: 15342852. Epub 2004/09/03. eng.
9. Gomes Ade M, Santos OM, Pimentel K, Marambaia PP, Gomes LM, Pradella-Hallinan M, et al. Quality of life in children with sleep-disordered breathing. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2012 Oct;78(5):12-21. PubMed PMID: 23108815. Epub 2012/10/31. eng.
- por.
10. O'Brien LM, Lucas NH, Felt BT, Hoban TF, Ruzicka DL, Jordan R, et al. Aggressive behavior, bullying, snoring, and sleepiness in schoolchildren. *Sleep medicine*. 2011 Aug;12(7):652-8. PubMed PMID: 21620766. Pubmed Central PMCID: PMC3387284. Epub 2011/05/31. eng.
11. Lima Junior JM, Silva VC, Freitas MR. Long term results in the life quality of children with obstructive sleep disorders submitted to adenoidectomy/adenotonsillectomy. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2008 Sep-Oct;74(5):718-24. PubMed PMID: 19082354. Epub 2008/12/17. eng.
12. Mitchell RB, Kelly J. Child behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome. *The Laryngoscope*. 2005 Nov;115(11):2051-5. PubMed PMID: 16319623. Epub 2005/12/02. eng.
13. Reuveni H, Simon T, Tal A, Elhayany A, Tarasiuk A. Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):68-72. PubMed PMID: 12093948. Epub 2002/07/03. eng.
14. Esteller E, Santos P, Segarra F, Estivill E, Lopez R, Matino E, et al. Clinical and polysomnographic correlation in sleep-related breathing disorders in children. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2013 Mar-Apr;64(2):108-14. PubMed PMID: 23141633. Epub 2012/11/13. eng.

spa.

15. Friedman NR. Polysomnography should not be required both before and after adenotonsillectomy for childhood sleep disordered breathing. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007 Dec 15;3(7):678-80. PubMed PMID: 18198799. Pubmed Central PMCID: PMC2556908. Epub 2008/01/18. eng.
16. Hoban TF. Polysomnography should be required both before and after adenotonsillectomy for childhood sleep disordered breathing. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007 Dec 15;3(7):675-7. PubMed PMID: 18198798. Pubmed Central PMCID: PMC2556907. Epub 2008/01/18. eng.
17. Lewis KL. Apneas, hypopneas, and respiratory effort-related arousals: moving closer to a standard. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2002 Nov;8(6):493-7. PubMed PMID: 12394155. Epub 2002/10/24. eng.
18. Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. Expert review of respiratory medicine. 2011 Jun;5(3):425-40. PubMed PMID: 21702663. Epub 2011/06/28. eng.
19. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *The Journal of pediatrics*. 2003 Apr;142(4):383-9. PubMed PMID: 12712055. Epub 2003/04/25. eng.
20. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *The British journal of radiology*. 1981 Feb;54(638):117-21. PubMed PMID: 7459548. Epub 1981/02/01. eng.
21. Baldassari CM, Mitchell RB, Schubert C, Rudnick EF. Pediatric obstructive sleep apnea and quality of life: a meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008 Mar;138(3):265-73. PubMed PMID: 18312869. Epub 2008/03/04. eng.
22. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Panahi P, Pituch KJ, Dahl RE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2002 Mar;109(3):449-56. PubMed PMID: 11875140. Epub 2002/03/05. eng.
23. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*. 1995 Apr;107(4):963-6. PubMed PMID: 7705162. Epub 1995/04/01. eng.
24. Engstrøm M, Rugland E, Skard Heier M. Polysomnografi ved utredning av søvnlidelser. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. 2013;133(1):58-62.
25. McNamara P, Johnson P, McLaren D, Harris E, Beauharnais C, Auerbach S. REM and NREM sleep mentation. *International review of neurobiology*. 2010;92:69-86. PubMed PMID: 20870063. Epub 2010/09/28. eng.
26. Wheatley JR, Amis TC. Mechanical properties of the upper airway. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1998 Nov;4(6):363-9. PubMed PMID: 10813218. Epub 2000/05/17. eng.
27. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005 Dec;99(6):2440-50. PubMed PMID: 16288102. Epub 2005/11/17. eng.
28. Bianchi AL, Denavit-Saubie M, Champagnat J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiological reviews*. 1995 Jan;75(1):1-45. PubMed PMID: 7831394. Epub 1995/01/01. eng.

29. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008 Feb 15;5(2):253-62. PubMed PMID: 18250219. Pubmed Central PMCID: PMC2645256. Epub 2008/02/06. eng.
30. Parikh SR, Sadoughi B, Sin S, Willen S, Nandalike K, Arens R. Deep cervical lymph node hypertrophy: a new paradigm in the understanding of pediatric obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. 2013 Aug;123(8):2043-9. PubMed PMID: 23666635. Pubmed Central PMCID: PMC3720839. Epub 2013/05/15. eng.
31. Franco RA, Jr., Rosenfeld RM, Rao M. First place--resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000 Jul;123(1 Pt 1):9-16. PubMed PMID: 10889473. Epub 2000/07/13. eng.
32. Sforza E, Janssens JP, Rochat T, Ibanez V. Determinants of altered quality of life in patients with sleep-related breathing disorders. *The European respiratory journal*. 2003 Apr;21(4):682-7. PubMed PMID: 12762357. Epub 2003/05/24. eng.
33. Silva VC, Leite AJ. Quality of life in children with sleep-disordered breathing: evaluation by OSA-18. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2006 Nov-Dec;72(6):747-56. PubMed PMID: 17308827. Epub 2007/02/20. eng.
34. Yilmaz E, Sedky K, Bennett DS. The relationship between depressive symptoms and obstructive sleep apnea in pediatric populations: a meta-analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2013;9(11):1213-20. PubMed PMID: 24235907. Pubmed Central PMCID: PMC3805811. Epub 2013/11/16. eng.
35. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS medicine*. 2006 Aug;3(8):e301. PubMed PMID: 16933960. Pubmed Central PMCID: PMC1551912. Epub 2006/08/29. eng.
36. Hogan AM, Hill CM, Harrison D, Kirkham FJ. Cerebral blood flow velocity and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):75-82. PubMed PMID: 18595989. Epub 2008/07/04. eng.
37. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Spruyt K. Neurocognitive and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):e1161-7. PubMed PMID: 20956420. Epub 2010/10/20. eng.
38. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002 Feb 1;25(1):59-65. PubMed PMID: 11833862. Epub 2002/02/09. eng.
39. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 May 15;177(10):1142-9. PubMed PMID: 18276939. Pubmed Central PMCID: PMC2383995. Epub 2008/02/16. eng.
40. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1999 Jul;135(1):76-80. PubMed PMID: 10393608. Epub 1999/07/07. eng.
41. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrecht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *The Laryngoscope*. 2012 Aug;122(8):1873-7. PubMed PMID: 22549900. Epub 2012/05/03. eng.
42. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*. 1995 Sep;108(3):610-8. PubMed PMID: 7656605. Epub 1995/09/01. eng.

43. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):682-6. PubMed PMID: 10934106. Epub 2000/08/10. eng.
44. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest*. 2004 Mar;125(3):872-8. PubMed PMID: 15006944. Epub 2004/03/10. eng.
45. Friedman M, Wilson M, Lin HC, Chang HW. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009 Jun;140(6):800-8. PubMed PMID: 19467393. Epub 2009/05/27. eng.
46. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006 Jun;134(6):979-84. PubMed PMID: 16730542. Epub 2006/05/30. eng.
47. Goldstein NA, Fatima M, Campbell TF, Rosenfeld RM. Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002 Jul;128(7):770-5. PubMed PMID: 12117332. Epub 2002/07/16. eng.
48. Mitchell RB, Kelly J. Long-term changes in behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in children. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006 Mar;134(3):374-8. PubMed PMID: 16500430. Epub 2006/02/28. eng.
49. Mitchell RB, Kelly J. Outcomes and quality of life following adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing in children. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2007;69(6):345-8. PubMed PMID: 18033971. Epub 2007/11/24. eng.
50. Mitchell RB, Kelly J. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *The Laryngoscope*. 2007 Sep;117(9):1685-8. PubMed PMID: 17667138. Epub 2007/08/02. eng.
51. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *The Laryngoscope*. 2007 Oct;117(10):1844-54. PubMed PMID: 17721406. Epub 2007/08/28. eng.
52. Mitchell RB, Kelly J. Quality of life after adenotonsillectomy for SDB in children. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005 Oct;133(4):569-72. PubMed PMID: 16213931. Epub 2005/10/11. eng.
53. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2013 Jun 20;368(25):2366-76. PubMed PMID: 23692173. Pubmed Central PMCID: PMC3756808. Epub 2013/05/23. eng.
54. Volsky PG, Woughter MA, Beydoun HA, Derkay CS, Baldassari CM. Adenotonsillectomy vs observation for management of mild obstructive sleep apnea in children. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2014 Jan;150(1):126-32. PubMed PMID: 24170659. Epub 2013/10/31. eng.
55. Garetz SL. Behavior, cognition, and quality of life after adenotonsillectomy for pediatric sleep-disordered breathing: summary of the literature. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008 Jan;138(1 Suppl):S19-26. PubMed PMID: 18164375. Epub 2008/03/08. eng.

56. Mitchell RB, Kelly J. Behavior, neurocognition and quality-of-life in children with sleep-disordered breathing. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2006 Mar;70(3):395-406. PubMed PMID: 16321451. Epub 2005/12/03. eng.
57. Constantin E, Kermack A, Nixon GM, Tidmarsh L, Ducharme FM, Brouillette RT. Adenotonsillectomy improves sleep, breathing, and quality of life but not behavior. *The Journal of pediatrics*. 2007 May;150(5):540-6, 6 e1. PubMed PMID: 17452233. Epub 2007/04/25. eng.
58. Biggs SN, Vlahandonis A, Anderson V, Bourke R, Nixon GM, Davey MJ, et al. Long-term changes in neurocognition and behavior following treatment of sleep disordered breathing in school-aged children. *Sleep*. 2014 Jan;37(1):77-84. PubMed PMID: 24470698. Pubmed Central PMCID: PMC3902882. Epub 2014/01/29. eng.
59. Kang KT, Weng WC, Lee CH, Lee PL, Hsu WC. Discrepancy between Objective and Subjective Outcomes after Adenotonsillectomy in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2014 Apr 4;151(1):150-8. PubMed PMID: 24705217. Epub 2014/04/08. Eng.
60. Constantin E, Tewfik TL, Brouillette RT. Can the OSA-18 quality-of-life questionnaire detect obstructive sleep apnea in children? *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e162-8. PubMed PMID: 20026494. Epub 2009/12/23. eng.

Vedlegg 1.

Vedlegg 1. Utnedningsverktøy:

- **NEPSY:** Developmental Neuropsychological Assessment
Måler oppmerksomhet og eksekutive funksjoner ved poengsetting og endringer i disse.
- **Conners` Rating Scale, CPRS-R** revised (newly edited) Long version Global Index
som inneholder Restless-Impulsive and Emotional Lability factor sets
Måler caregivers and teachers ratings of behaviour
- **Behaviour Inventory of Executive Function (BRIEF) Global Executive Composite.**
BRIEF er et standardisert spørreskjema for bedømming av eksekutive funksjoner hos barn og ungdom som består av to skjema; et foreldreskjema og et lærerskjema.
- **PSQ-SRBD:** Pediatric Sleep Questionnaire sleep related breathing disorder scale
Måler symptomer på OSA.
- **Epworth Sleepiness Scale**
Måler søvnighet, der høye score indikerer større grad av daytime sleepiness.
- **PedsQL:** Pediatric Quality of life Inventory
Måler omsorgspersonenes global quality of life; høyere poengsum indikerer bedre livskvalitet for barnet.
- **OSA 18 Questionnaire:** Obstructive Sleep-Apnea 18 assessment tool
Måler barnets livskvalitet, høyere poengsum indikerer redusert QOL.
- **CHQ PF-28:** Child health questionnaire parent reform.
Måler livskvalitet. Sammensatt av 28 spørsmål. Poengskår angis som to kategorier; Physical functioning og Psychosocial Functioning, der høyere skår indikerer bedre livskvalitet.
- **BASC:** Behavioural assessment system for children.
Måler atferd. I BASC inngår aggresjon, angst, oppmerksomhetsvansker, atypisk atferd, depresjon, hyperaktivitet, somatisering og tilbaketrukkethet. BASC composit målinger; er laget på bakgrunn av mange målinger som veies ulikt avhengig av alder. Disse er BSI (behavioural symptom index), innadvendt- og utadvendt atferd symptomatologi. Høyere poengsum indikerer økt grad av atferdsforstyrrelse.
- **CBCL:** Child Behaviour Checklist
Måler atferdsvansker, inkluderer også skoleprestasjoner og sosialt samspill, innadvendte og utadvendte vansker fra flere informanter. Består av omtrentlig av 100 spørsmål. Delt i CBCL/2-3 og CBCL/ 4-18.
- **DAS:** General Conceptual Ability score fra Differential Ability scales-II